

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03819322.1

[51] Int. Cl.

C07C 217/58 (2006.01)

C07D 213/74 (2006.01)

C07D 213/75 (2006.01)

C07D 239/42 (2006.01)

C07D 241/20 (2006.01)

C07C 311/29 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 11 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 100349856C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/33 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

[22] 申请日 2003.6.18 [21] 申请号 03819322.1

[30] 优先权

[32] 2002.6.20 [33] GB [31] 0214254.5

[86] 国际申请 PCT/EP2003/006416 2003.6.18

[87] 国际公布 WO2004/000762 英 2003.12.31

[85] 进入国家阶段日期 2005.2.16

[73] 专利权人 史密丝克莱恩比彻姆公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 P·J·贝斯维克 J·D·哈林

S·克利恩托斯 V·K·帕特尔

J·辛普森 M·H·拉姆伯特三世

[56] 参考文献

GB1503953A 1978.3.15

EP1067109A1 2001.1.10

WO0228821A 2002.4.11

审查员 刘广南

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝

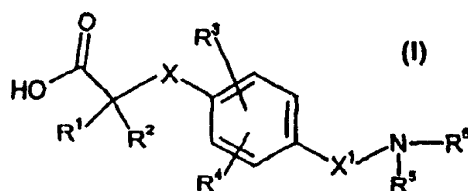
权利要求书 6 页 说明书 107 页

[54] 发明名称

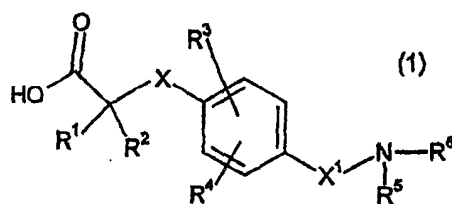
丙酸衍生物及其作为 hPPAR 活化剂的用途

[57] 摘要

一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、可水解酯,其中: R^1 和 R^2 独立为氢或 C_{1-3} 烷基; X 为化学键、 CH_2 或 O ; R^3 和 R^4 独立为氢、 C_{1-6} 烷基、 OCH_3 、 CF_3 、烯丙基或卤素; X^1 为 CH_2 、 SO_2 或 CO ; R^5 为 $-C_{1-6}$ 烷基(任选被 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷硫基取代)、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{0-6}$ 烷基苯基(其中苯基任选被一个或多个 CF_3 、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基取代)、 $-COC_{1-6}$ 烷基、 SO_2C_{1-6} 烷基; R^6 为苯基或含1、2或3个氮原子的6元杂芳基,其中苯基或杂芳基任选被1、2或3个以下基团取代: C_{1-6} 烷基、卤素、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-3}$ 烷基、苯基(任选被一个或多个以下基团取代:卤素、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基、 OC_{1-3} 烷基、乙酰基、 CN)。



1. 一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或可水解酯,



其中:

R^1 和 R^2 独立为 H 或 C_{1-3} 烷基;

X 为化学键、 CH_2 或 O;

R^3 和 R^4 独立为 H、 C_{1-6} 烷基、 OCH_3 、 CF_3 、烯丙基或卤素;

X^1 为 CH_2 、 SO_2 或 CO ;

R^5 为 $-C_{1-6}$ 烷基, 其任选被 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷硫基取代; $-C_{2-6}$ 烯基; $-C_{0-6}$ 烷基苯基, 其中苯基任选被一个或多个 CF_3 、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基取代; $-COC_{1-6}$ 烷基; 或 $-SO_2C_{1-6}$ 烷基;

R^6 为苯基或选自嘧啶、吡啶、咪唑、吡嗪的 6 元杂环, 以上各苯基或杂环基被苯基取代而且进一步任选被 C_{1-3} 烷基取代, 其中后者的苯基任选被一个或多个 CF_3 、 C_{1-3} 烷基、卤素、CN 取代。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 各自独立为 H 或甲基。

3. 权利要求 2 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 均为 H 或者均为甲基。

4. 权利要求 3 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 均为 H。

5. 权利要求 1-4 任一项的化合物, 其中 X 为 O。

6. 权利要求 1-5 任一项的化合物, 其中 R^3 和 R^4 独立为 H 或 C_{1-3} 烷基。

7. 权利要求 6 的化合物, 其中 R^3 和 R^4 之一为 H, 另一个则为 C_{1-3} 烷基。

8. 权利要求 7 的化合物, 其中所述 C_{1-3} 烷基在 X 部分的邻位。

9. 权利要求 1-8 任一项的化合物, 其中 X^1 为 CH_2 。

10. 权利要求 1-9 任一项的化合物, 其中 R^5 为丁基或甲氧基乙基。

11. 权利要求 1 的化合物, 其中所述任选被一个或多个 CF_3 、 C_{1-3} 烷基、卤素、CN 取代的苯基在所述氮的间位。

12. 权利要求 1 的化合物, 其选自以下化合物:

- (1) 2-甲基-2-{2-甲基-4-[[4-(三氟甲基)苄基]{6-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基}氨基]甲基]苯氧基}丙酸
- (2) 2-{4-[(丁基{6-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基}氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}-2-甲基丙酸
- (3) {4-[(丁基{6-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基}氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸
- (4) [4-({丁基[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸
- (5) [4-({(2-甲氧基乙基)[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸
- (6) [2-甲基-4-({戊基[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)苯氧基]乙酸
- (7) [4-({(2-环丙基乙基)[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸
- (8) [2-甲基-4-({丙基[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)苯氧基]乙酸
- (9) [2-甲基-4-({[2-(甲硫基)乙基][4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)苯氧基]乙酸
- (10) [4-({丁基[2-甲基-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸
- (11) [4-({(2-甲氧基乙基)[2-甲基-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸
- (12) [4-({丁酰基[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)-2-甲基

苯氧基]乙酸

- (13) [2-甲基-4-({(丙基磺酰基)[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)苯氧基]乙酸
- (14) [4-({丁基[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}磺酰基)-2-甲基苯氧基]乙酸
- (15) [2-甲基-4-({戊基[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}磺酰基)苯氧基]乙酸
- (16) [4-({(2-环丙基乙基)[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}磺酰基)-2-甲基苯氧基]乙酸
- (17) {4-[(丁基{4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-基}氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸
- (18) [4-({丁基[4-(4-氯苯基)嘧啶-2-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸
- (19) {4-[(2-甲氧基乙基){4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-基}氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸
- (20) (4-[[[4-(4-氯苯基)嘧啶-2-基](2-甲氧基乙基)氨基]甲基]-2-甲基苯氧基)乙酸
- (21) {2-甲基-4-[(丙基{4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-基}氨基)甲基]苯氧基}乙酸
- (22) {4-[(丁基{6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-基}氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸
- (23) [4-({丁基[6-(4-甲基苯基)吡嗪-2-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸
- (24) {4-[(2-甲氧基乙基){6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-基}氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸
- (25) (4-[(丁基(2,4'-二甲基-1,1'-联苯基-3-基)氨基)甲基]-2-甲基苯氧基)乙酸
- (26) (4-[(丁基(4'-氟-2-甲基-1,1'-联苯基-3-基)氨基)甲基]-2-甲基苯氧基)乙酸

- (27) (4-{[丁基(4'-氟基-2-甲基-1,1'-联苯基-3-基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸
- (29) (4-{[丁基(4'-氟-2-甲基-1,1'-联苯基-3-基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸
- (30) (4-{[(4'-氟-2-甲基-1,1'-联苯基-3-基)(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸
- (31) (4-{[(2,4'-二甲基-1,1'-联苯基-3-基)(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸
- (33) (2-甲基-4-{[[2-甲基-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基](丙基)氨基]甲基}苯氧基)乙酸
- (34) (4-{[(4'-氟-2-甲基-1,1'-联苯基-3-基)(丙基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸
- (35) (4-{[(2,4'-二甲基-1,1'-联苯基-3-基)(丙基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸
- (36) (4-{[(4'-氟-2-甲基-1,1'-联苯基-3-基)(丙基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸
- (37) (4-{[(4'-氟基-2-甲基-1,1'-联苯基-3-基)(丙基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸
- (39) {4-[(丁基{5-甲基-6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基}氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸
- (41) [4-({丁基[5-甲基-6-(4-甲基苯基)嘧啶-4-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸
- (42) [4-({丁基[6-(4-氟苯基)-5-甲基嘧啶-4-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸

- (43) [4-({丁基[6-(4-氯苯基)-2-吡嗪-2-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸
- (44) [4-({[6-(4-氯苯基)吡嗪-2-基][2-(甲氧基)乙基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸
- (45) {2-甲基-4-[(丙基{6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-基}氨基)甲基]苯氧基}乙酸
- (46) (2-甲基-4-{{[5-甲基-6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]}(丙基)氨基}甲基)苯氧基]乙酸
- (47) (4-{{[6-(4-氯苯基)-5-甲基嘧啶-4-基]}(丙基)氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸
- (48) (2-甲基-4-{{[5-甲基-6-(4-甲基苯基)嘧啶-4-基]}(丙基)氨基}甲基)苯氧基]乙酸
- (50) {4-[(丁基{6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-基}氨基)甲基]-2-乙基苯氧基}乙酸
- (51) {2-乙基-4-[(2-甲氧基乙基){6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-基}氨基}甲基]苯氧基}乙酸
- (52) [4-({丁基[5-甲基-6-(4-甲基苯基)嘧啶-4-基]氨基}甲基)-2-乙基苯氧基]乙酸
- (53) [4-({丁基[2-甲基-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}磺酰基)-2-甲基苯氧基]乙酸
- (54) [2-甲基-4-({(丙基磺酰基)[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)苯氧基]乙酸
- (55) [4-({丁基[6-(4-氯苯基)-5-甲基嘧啶-4-基]氨基}甲基)-2-乙基苯氧基]乙酸
- (56) {4-[(丁基{5-甲基-6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基}氨基)甲基]-2-乙基苯氧基}乙酸
- (57) {2-乙基-4-[(2-(甲氧基)乙基){4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-基}氨基

基)甲基]苯氧基}乙酸

(58) {2-甲基-4-[(2-丙烯-1-基{6-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基}氨基)甲基]苯氧基}乙酸。

13. 一种药用组合物，其包含权利要求 1-12 任一项的化合物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

14. 权利要求 1-12 任一项的化合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗 hPPAR 疾病或病症。

15 权利要求 14 的用途，其中所述 hPPAR 介导性疾病或病症为血脂异常、X 综合症、心力衰竭、高胆固醇血症、心血管疾病、II 型糖尿病、I 型糖尿病、胰岛素抵抗、高血脂症、肥胖、神经性贪食症以及神经性厌食症。

丙酸衍生物及其作为 hPPAR 活化剂的用途

本发明涉及某些新化合物。具体地说，本发明涉及活化人体过氧化物酶体增殖物激活性受体(“hPPAR”)的化合物。本发明也涉及所述化合物的制备方法、所述化合物作为药物的用途、包含所述化合物的药物组合物以及预防和治疗 PPAR 介导性疾病或病症的方法。

几种独立的危险因素与心血管疾病相关，包括高血压、高血纤蛋白原、高甘油三酸酯、高 LDL 胆固醇、高总胆固醇以及低 HDL 胆固醇。HMG CoA 还原酶抑制剂(“他汀类”)可用于治疗以高 LDL-c 为特征性疾病。已知降低某些患者(特别是具正常 LDL-c 水平的患者)的 LDL-c 并不足以减少患心血管疾病的风险。这种群体通过独立危险因素低 HDL-c 确定。伴有低 HDL-c 的高心血管疾病危险性迄今未能通过药物治疗完全成功地解除(Bisgaier, C.L.; Pape, M. E. *Curr. Pharm. Des.* 1998, 4, 53-70)。

X 综合症(包括代谢综合症)可广义地定义为各种异常集合，包括高胰岛素血症；肥胖；高甘油三酯、高尿酸、高血纤蛋白原、高小高密度 LDL 颗粒和高纤溶酶原活化剂抑制剂 1 (PAI-1)；以及低 HDL-c。

NIDDM 称为胰岛素抵抗，胰岛素抗性又导致骨骼肌葡萄糖产出异常，降低葡萄糖摄入量。这些因素最终导致葡萄糖耐量受损(IGT)和高胰岛素血症。

过氧化物酶体增殖物激活性受体(PPAR)是属于类固醇/类维生素 A 受体超家族配体活化转录因子的孤儿受体。参见例如 Willson T.M. 和 Wahli, W., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 1, pp235-241 (1997)和 Willson T. M.等, *J. Med. Chem.*, 43, p527-549 (2000)。激动剂配体与受体结合导致 PPRA 靶基因编码的 mRNA 表达水平变化。

已经分离出三种哺乳动物过氧化物酶体增植物激活性受体, 命名为 PPAR α 、PPAR γ 和 PPAR δ (也称为 NUC1 或 PPAR β)。这些 PPAR 通过与称为 PPAR 反应元件(PPRE)的 DNA 序列元件的结合调节靶基因的表达。迄今, 已经在许多调节脂质代谢的编码蛋白质的基因增强子中鉴定出 PPRE, 这表明 PPAR 在脂肪生成信号级联放大和脂质稳定中起非常重要的作用(H. Keller 和 W. Wahli, Trends Endocrinol. Metab 291-296, 4 (1993))。

现有报道噻唑烷二酮类药物是 PPAR γ 的高效选择性活化剂, 并且直接与 PPAR γ 受体结合(J.M. Lehmann 等, *J. Biol. Chem.* 12953-12956, 270 (1995)), 提供了 PPAR γ 可能是噻唑烷二酮类治疗靶的证据。

已经证实核受体 PPAR γ 的活化剂如罗格列酮在临床上增强胰岛素作用, 减少血清葡萄糖, 并且对降低 2 型糖尿病患者的血清甘油三酸酯水平具有小但显著的作用。参见例如 D.E. Kelly 等, *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes*, 90-96, 5(2), 1998; M. D. Johnson 等, *Ann. Pharmacother.*, 337-348, 32 (3), 1997; M. Leutenegger 等, *Curr. Ther. Res.*, 403-416, 58 (7), 1997。

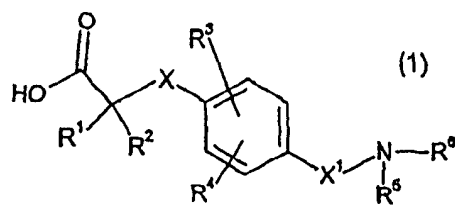
这种甘油三酸酯降低作用的机制似乎是通过诱导表达脂蛋白脂肪酶(LPL)基因明显提高极低密度脂蛋白(VLDL)的清除率。参见例如 B. Staels 等, *Arterioscler. Thromb., Vasc. Biol.*, 1756-1764, 17(9), 1997。

贝特类药物可将血清甘油三酸酯降低 20-50%, 将 LDLc 降低 10-15%, 将 LDL 颗粒尺寸从致动脉粥样化更强的小而密的 LDL 转变成正常稠密的 LDL, 并可将 HDLc 增加 10-15%。实验证据表明贝特类药物对血清脂质的作用通过 PPAR α 的活化介导。参见例如 B. Staels 等, *Curr. Pharm. Des.*, 1-14, 3(1), 1997。PPAR α 的活化导致在肝中脂肪酸分解代谢增加以及脂肪酸从头合成减少, 从而导致甘油三酸酯合成减少以及 VLDL 产生/分泌的减少。此外, PPAR α 活化作用降低 apoC-III 的产生。LPL 活性抑制剂 apoC-III 的减少提高 VLDL

的清除率。参见例如 J. Auwerx 等, *Atherosclerosis*, (Shannon, Irel.), S29-S37, 124 (Suppl), 1996。

在动物模型中活化一种或多种 PPAR 或与一种或多种 PPAR 相互作用的某些化合物与甘油三酸酯和胆固醇水平的调节作用相关。参见例如美国专利 5,847,008 (Doebber 等)和 5,859,051(Adams 等)和 PCT 公开 WO97/28149 (Leibowitz 等)、WO99/04815(Shimokawa 等)和 WO01/00603(Glaxo Group Ltd.)。Oliver 等在 *Proc Natl Acad Sci*, 98, 5306-5311 (2001)中报告在给予 PPAR δ 激动剂后, 肥胖恒河猴的 HDLc 增加, 而血清甘油三酸酯减少。

为此本发明提供了式(I)化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和可水解酯。



其中:

R^1 和 R^2 独立为 H 或 C_{1-3} 烷基;

X 为化学键、 CH_2 或 O;

R^3 和 R^4 独立为 H、 C_{1-6} 烷基、 OCH_3 、 CF_3 、烯丙基或卤素;

X^1 为 CH_2 、 SO_2 或 CO;

R^5 为 $-C_{1-6}$ 烷基(任选被 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷硫基取代)、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{0-6}$ 烷基苯基(其中苯基任选被一个或多个 CF_3 、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基取代)、 $-COC_{1-6}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-6}$ 烷基;

R^6 为苯基或含 1、2 或 3 个氮原子的 6 元杂芳基, 其中苯基或杂芳基任选被 1、2 或 3 个以下基团取代: C_{1-6} 烷基、卤素、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-3}$ 烷基、苯基(任选被一个或多个以下基团取代: 卤素、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基、 OC_{1-3} 烷基、乙酰基、CN)。

另一方面, 本发明公开了预防或治疗由一种或多种人 PPAR α 、 γ

或 δ ("hPPAR")介导的疾病或病症的方法,该方法包括给予治疗有效量的本发明化合物。hPPAR 介导性疾病或病症包括血脂异常(包括伴随性糖尿病血脂异常和混合型血脂异常)、X 综合症(本申请定义包括代谢综合症)、心力衰竭、高胆固醇血症、心血管疾病(包括动脉粥样硬化、动脉硬化和高甘油三酯血症)、II 型糖尿病、I 型糖尿病、胰岛素抵抗、高血脂症、炎症、上皮高增生疾病(包括湿疹和牛皮癣)、与肺和内脏相关的疾病以及患有诸如肥胖、神经性贪食症以及神经性厌食症的患者的食欲和食物摄入的调节、癌症、阿耳茨海默氏病或其它认知障碍。具体地说,本发明化合物可用于预防和治疗糖尿病、肥胖和心血管疾病(包括动脉粥样硬化、动脉硬化、高甘油三酯血症和混合型血脂异常)。

另一方面,本发明提供包含本发明化合物(还优选含有药学上可接受的稀释剂或载体)的药用组合物。

再一方面,本发明提供用于治疗、特别是用于人类医药的本发明化合物。

又一方面,本发明提供本发明化合物在制造治疗 hPPAR 介导性疾病或病症的药物中的用途。

此处所用的术语“本发明化合物”是指式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或可水解酯。

虽然可水解酯包括在本发明范围内,但是优选使用酸,因为数据表明尽管酯是有用的化合物,但是可能实际是水解成的酸才是活性化合物。很容易水解的酯能够在测定条件下或在体内产生羧酸。通常羧酸在结合和瞬时转染分析时均具活性,而酯常常不能良好结合,但可能是由于水解原因而在瞬时转染分析时具有活性。可水解酯优选 C_{1-6} 烷基酯,其中所述烷基可以是直链或支链烷基。更优选甲基酯或乙基酯。

优选 R^1 和 R^2 各自独立为 H 或甲基。更优选 R^1 和 R^2 均为 H 或甲基。最优选 R^1 和 R^2 均为 H。

优选 X 为 O。

优选 R^3 和 R^4 独立为 H 或 C_{1-3} 烷基。更优选至少 R^3 和 R^4 之一为 H，当 R^3 和 R^4 之一为 H 并且另一个不为 H 时，则不为 H 的基团优选与所述 X 部分邻位。最优选不为 H 的基团为甲基。

优选 X^1 为 CH_2 。

优选 R^5 为丁基或甲氧基乙基。

优选 R^6 为苯基或选自嘧啶、吡啶、哒嗪、吡嗪的 6 元杂环，以上各个基团被苯基(任选被一个或多个 CF_3 、 C_{1-3} 烷基、卤素、CN 取代)以及任选一个 C_{1-3} 烷基取代。优选此苯基取代基在所述氮的间位。更优选所述苯基或 6 元杂环的取代基是在对位的 $C_6H_4CF_3$ 、 C_6H_4Me 或 C_6H_4Cl 。

优选的本发明化合物包括：

- (1) 2-甲基-2-{2-甲基-4-[(4-(三氟甲基)苄基){6-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基}氨基]甲基}苯氧基}丙酸
- (2) 2-{4-[(丁基{6-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基}氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}-2-甲基丙酸
- (3) {4-[(丁基{6-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基}氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸
- (4) [4-({丁基[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸
- (5) [4-({(2-甲氧基乙基)[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸
- (6) [2-甲基-4-({戊基[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)苯氧基]乙酸
- (7) [4-({(2-环丙基乙基)[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸
- (8) [2-甲基-4-({丙基[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)苯氧基]乙酸

- (9) [2-甲基-4-({[2-(甲硫基)乙基][4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)苯氧基]乙酸
- (10) [4-({丁基[2-甲基-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸
- (11) [4-({(2-甲氧基乙基)[2-甲基-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸
- (12) [4-({丁酰基[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸
- (13) [2-甲基-4-({(丙基磺酰基)[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)苯氧基]乙酸
- (14) [4-({丁基[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}磺酰基)-2-甲基苯氧基]乙酸
- (15) [2-甲基-4-({戊基[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}磺酰基)苯氧基]乙酸
- (16) [4-({(2-环丙基乙基)[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}磺酰基)-2-甲基苯氧基]乙酸
- (17) {4-[(丁基{4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-基}氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸
- (18) [4-({丁基[4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸
- (19) {4-[(2-甲氧基乙基){4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-基}氨基]甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸
- (20) (4-[[[4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基](2-甲氧基乙基)氨基]甲基]-2-甲基苯氧基)乙酸
- (21) {2-甲基-4-[(丙基{4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-基}氨基)甲基]苯氧基}乙酸
- (22) {4-[(丁基{6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-基}氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸
- (23) [4-({丁基[6-(4-甲基苯基)吡嗪-2-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙

酸

- (24) {4-[[[(2-甲氧基乙基){6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-基}氨基]甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸
- (25) (4-{[丁基(2,4'-二甲基-1,1'-联苯基-3-基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸
- (26) (4-{[丁基(4'-氟-2-甲基-1,1'-联苯基-3-基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸
- (27) (4-{[丁基(4'-氟基-2-甲基-1,1'-联苯基-3-基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸
- (28) (4-{[丁基(4'-甲氧基-2-甲基-1,1'-联苯基-3-基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸
- (29) (4-{[丁基(4'-氟-2-甲基-1,1'-联苯基-3-基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸
- (30) (4-{[(4'-氟-2-甲基-1,1'-联苯基-3-基)(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸
- (31) (4-{[(2,4'-二甲基-1,1'-联苯基-3-基)(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸
- (32) (4-{[(2-甲氧基乙基)(4'-甲氧基-2-甲基-1,1'-联苯基-3-基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸
- (33) (2-甲基-4-{[[2-甲基-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基](丙基)氨基]甲基}苯氧基)乙酸
- (34) (4-{[(4'-氟-2-甲基-1,1'-联苯基-3-基)(丙基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸
- (35) (4-{[(2,4'-二甲基-1,1'-联苯基-3-基)(丙基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸
- (36) (4-{[(4'-氟-2-甲基-1,1'-联苯基-3-基)(丙基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸
- (37) (4-{[(4'-氟基-2-甲基-1,1'-联苯基-3-基)(丙基)氨基]甲基}-2-甲基

苯氧基)乙酸

- (38) (4-{{(4'-甲氧基-2-甲基-1,1'-联苯基-3-基)(丙基)氨基}甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸
- (39) {4-[(丁基{5-甲基-6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基}氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸
- (40) [4-({丁基[6-(4-甲氧基苯基)-5-甲基嘧啶-4-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸
- (41) [4-({丁基[5-甲基-6-(4-甲基苯基)嘧啶-4-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸
- (42) [4-({丁基[6-(4-氟苯基)-5-甲基嘧啶-4-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸
- (43) [4-({丁基[6-(4-氟苯基)-2-吡嗪-2-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸
- (44) [4-({[6-(4-氟苯基)吡嗪-2-基][2-(甲氧基)乙基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸
- (45) {2-甲基-4-[(丙基{6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-基}氨基)甲基]苯氧基}乙酸
- (46) (2-甲基-4-{{[5-甲基-6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基](丙基)氨基}甲基}苯氧基)乙酸
- (47) (4-{{[6-(4-氟苯基)-5-甲基嘧啶-4-基](丙基)氨基}甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸
- (48) (2-甲基-4-{{[5-甲基-6-(4-甲基苯基)嘧啶-4-基](丙基)氨基}甲基}苯氧基)乙酸
- (49) (2-甲基-4-{{[5-甲基-6-[4-(甲氧基)苯基]嘧啶-4-基](丙基)氨基}甲基}苯氧基)乙酸
- (50) {4-[(丁基{6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-基}氨基)甲基]-2-乙基苯氧基}乙酸
- (51) {2-乙基-4-[(2-甲氧基乙基){6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-基}氨基}

甲基]苯氧基}乙酸

(52) [4-({丁基[5-甲基-6-(4-甲基苯基)嘧啶-4-基]氨基}甲基)-2-乙基苯氧基]乙酸

(53) [4-({丁基[2-甲基-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}磺酰基)-2-甲基苯氧基]乙酸

(54) [2-甲基-4-({(丙基磺酰基)[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)苯氧基]乙酸

(55) [4-({丁基[6-(4-氯苯基)-5-甲基嘧啶-4-基]氨基}甲基)-2-乙基苯氧基]乙酸

(56) {4-[(丁基{5-甲基-6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基}氨基)甲基]-2-乙基苯氧基}乙酸

(57) {2-乙基-4-[[2-(甲氧基)乙基]{4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-基}氨基}甲基]苯氧基}乙酸

(58) {2-甲基-4-[(2-丙烯-1-基{6-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基}氨基)甲基]苯氧基}乙酸。

虽然在上文分别列出了各参数的优选基团，但是优选的本发明化合物包括式(I)中的几个或所有参数选自各参数的优选、更优选或最优选的基团的那些化合物。所以，本发明包括优选和最优选基团的所有组合。

本领域技术人员能够理解式(I)化合物存在立构中心。因此，本发明包括式(I)的所有可能的立体异构体和几何异构体，并且不仅包括外消旋化合物，而且本发明也包括其外消旋、富集或纯净形式的各种异构体。当要求式(I)化合物为单一的对映异构体时，可通过拆分终产物或使用旋光性催化剂或催化体系以及旋光性配体或纯净异构体原料或任何适合的中间体进行立体有择合成来获得。终产物、中间体或原料的拆分可通过本领域人们熟悉的任何适合方法进行。

参见例如 E. L. Eliel 的 Stereochemistry of Carbon Compounds (Mcgraw Hill, 1962)和 S. H. Wilen 的 Tables of Resolving Agents。另外,在可能存在式(I)化合物互变异构体的情况下,本发明包括化合物的所有互变异构体形式。在某些这种手性化合物中,S 和 R 异构体在不同 PPAR 受体的活性存在差异。这些异构体的选择取决于化合物具体所需的用途。换句话说,即使是相同化合物,也可能对某些用途来说优选 S 异构体,而对另一些用途来说优选 R 异构体。

式(I)的 hPPAR 激动剂可以只是一种类型的激动剂(“选择性激动剂”)、两种 PPAR 亚型的激动剂(“双激动剂”),或是对所有三种亚型的激动剂(“全激动剂”)。本文所用的“激动剂”或“活性化合物”或“活化剂”等是指在下述结合试验中对相关 PPAR(例如 hPPAR δ)具有至少 6.0pKi,优选至少 7.0pKi 的化合物,并且在 10^{-5} M 或以下浓度时,在下述转染试验中相应于所指出的适合阳性对照,活化至少 50%的相关 PPAR。更优选在 10^{-6} M 或以下浓度时,在相关转染试验中本发明激动剂活化 50%的至少一种人类 PPAR。优选式(I)化合物为 hPPAR 激动剂。更优选所述化合物为 hPPAR δ 激动剂。更优选为选择性 hPPAR δ 激动剂。

本领域技术人员也理解本发明化合物也可以药学上可接受的盐或溶剂合物的形式使用。生理上可接受的式(I)化合物的盐包括由药学上可接受的无机或有机酸或碱形成的常规盐以及季铵酸加成盐。形成盐的合适酸的更具体例子包括盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、高氯酸、富马酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、甲酸、乳酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、棕榈酸、丙二酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、延胡索酸、甲苯磺酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、苯磺酸、羟基萘甲酸、氢碘酸、苹果酸、硬脂酸(stearic)、鞣酸等。虽然其它酸如草酸本身并非为药学上可接受,但它们可用于制备中间体盐,以获得本发明化合物及其药学上可接受的盐。适合的碱盐的更具体例子包括钠、锂、钾、镁、铝、钙、锌、N,N'-二苄基

乙二胺、氯普卢卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺和普卢卡因的盐。有机化学领域技术人员理解许多有机化合物可与溶剂形成络合物，化合物在溶剂中反应或者从溶剂中沉淀或结晶。这些络合物被称为“溶剂合物”。例如，与水的络合物被称为“水合物”。式(I)化合物的溶剂合物属于本发明范围内。下文所指的本发明化合物包括式(I)化合物及其药学上可接受的盐和溶剂合物。

本发明化合物及其药学上可接受的衍生物以药用组合物的形式方便地给药。这种组合物中可混合一种或多种生理上可接受的载体或赋形剂，以常规形式使用。

虽然本发明化合物可以原化学品的形式治疗给药，但优选作为制剂的活性成分。载体必须“可接受”，即可与制剂的其它成分相容并且对接受者没有危害。

因此，本发明还提供药用制剂，其中包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物以及一种或多种药学上可接受的载体和任选的其它治疗和/或预防成分。

所述制剂包括适用于经口、胃肠外(包括皮下(例如通过注射或长效片剂)、真皮内、鞘内、肌肉(例如长效制剂)和静脉内)、直肠和局部(包括经皮、口腔和舌下)给药，但最适合的途经可能取决于例如接受者的身体状况和疾病状况。制剂可适合为单位剂型，可通过制药领域众所周知的任何方法制备。所有方法包括将化合物(“活性成分”)与一种或多种辅助成分组成的载体混合的步骤。通常如下制备制剂：将活性成分与液体载体、微细固体载体或以上两者均匀、充分地混合，如果需要，然后将产物成型为所需制剂。

适合口服给药的制剂可以为分散单位，例如胶囊剂、扁囊剂或片剂(如咀嚼片，特别是用于儿童的咀嚼片)，各单位包含预定量的活性成分；散剂或颗粒剂；水性和非水性液体的溶液剂或混悬剂；水包油的液体乳剂或油包水的液体乳剂。活性成分也可以大丸剂、药糖剂或糊剂的形式提供。

片剂可任选用一种或多种辅助成分通过压制或模塑制备。压制片剂可通过在适合机器中压制自由流动形式(例如粉末或颗粒)的活性成分,任选混合其它常规赋形剂例如粘合剂(如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨醇、西黄蓍胶、淀粉粘胶或聚乙烷基吡咯烷酮)、填充剂(例如乳糖、蔗糖、微晶纤维素、玉米淀粉、磷酸钙或山梨醇)、润滑剂(如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、聚乙二醇或二氧化硅)、崩解剂(如土豆淀粉或淀粉乙醇酸钠)或润湿剂(如月桂基硫酸钠)。模塑片剂可通过在适合机器中将惰性液体稀释剂湿润的粉末状化合物模塑制备。片剂可任选包衣或刻痕,可配制成为缓释或控释活性成分的制剂。片剂可按照本领域人们熟悉的方法包衣。

或者,本发明化合物可混入到口服液体制剂,如水性或油性混悬剂、溶液剂、乳剂、糖浆剂或酏剂。此外,含这些化合物的制剂可以为干燥产品,使用前混入水或其它适合溶媒。这类液体制剂可包含常规添加剂,例如悬浮剂如山梨醇糖浆、甲基纤维素、葡萄糖/糖浆、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶或氢化食用油脂;乳化剂诸如卵磷脂、脱水山梨醇单油酸酯或阿拉伯胶;非水性溶媒(可包括食用油)例如杏仁油、精馏椰子油、油性酯、丙二醇或乙醇;防腐剂例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸。这种制剂也可配制为栓剂,例如包含常规栓剂基底(如可可油或其它甘油酯)。

胃肠外给药的制剂包括水性和非水性无菌注射溶液,其中可包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和赋予制剂与接受者血液等渗的溶质;水性和非水性无菌混悬剂,其中可包括悬浮剂和增稠剂。

制剂可以单位剂量或多剂量容器如密封安瓿和小瓶的形式提供,并且可在冷冻干燥条件下存贮,用前只需加入无菌液体溶媒如注射用水。即时注射溶液剂和混悬剂可由前述各种无菌粉末、颗粒和片剂制备。

直肠给药的制剂可以为含常用载体如可可油、固体脂肪或聚乙

二醇的栓剂。

供经口局部给药如口腔或舌下给药的制剂包括锭剂(活性成分在调味基底如蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶中)以及软锭剂(活性成分在基底如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中)。

所述化合物也可配制成长效制剂。这种长效制剂可通过植入(例如皮下或肌肉)或肌肉注射来给药。因此,例如所述化合物可用适合的聚物质或疏水物质(例如作为在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂配制,或作为微溶衍生物如作为微溶盐提供。

除了上面具体述及的成分外,所述制剂还可包括与所述制剂类型相配的其它常用试剂,例如对适合口服给药的制剂来说可包括调味剂。

本领域技术人员会理解本文所述的治疗包括对确定疾病或病状的预防和治疗。此外,应理解的是治疗所需的本发明化合物用量将根据所治疗疾病的性质以及患者的年龄和身体状况而变化,并且最终取决于临床医生或兽医的判断。但是,一般来说,成人治疗所用剂量通常为每天 0.02-5000 mg,优选每天 1-1500 mg。所需的剂量可以单剂形式提供,也可以适当间隔时间以分剂量给药,例如每天以两个、三个、四个或更多分剂量给药。本发明的制剂可包含 0.1-99% 的活性成分,对于片剂和胶囊剂适合包含 30-95%,对于液体制剂适合包含 3-50%。

本发明中使用的式(I)化合物可与其它治疗药物例如他汀类和/或其它降脂药物如 MTP 抑制剂和 LDLR 正调节剂联合使用。本发明化合物也可与抗糖尿病药物如二甲双胍、磺酰脲和/或 PPAR γ 、PPAR α 或 PPAR α/γ 激动剂(例如噻唑烷二酮类,如吡格列酮和罗格列酮)联合使用。所述化合物还可与抗高血压药例如血管紧张素拮抗剂(如替米沙坦)、钙通道拮抗剂(如拉西地平)和 ACE 抑制剂(如依那普利)。因此本发明另一方面提供包含式(I)化合物和另一治疗药物的联合药物在治疗 hPPAR 介导性疾病中的用途。

当式(I)化合物与其它治疗药物联合使用时,所述化合物可通过任何合适的途经序贯给药或同时给药。

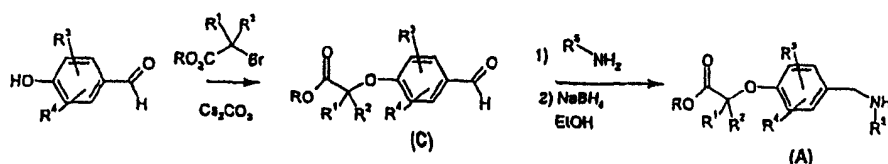
上述的联合药物适合以药用制剂形式使用,因此本发明的另一方面是包含上述联合药物(优选含有药学上可接受的载体或赋形剂)的药用制剂。这种联合药物的各组分可以单独或组合的药用制剂形式序贯或同时给药。

当两种化合物混合在同一制剂时,应当理解的是两种化合物必须是稳定的,相互相容并且与制剂中其它组分相容,可配制用于给药。当分开配制时,它们可以按照本领域已知适合这样的化合物的方式提供任何合适的制剂。

当式(I)化合物与治疗相同 hPPAR 介导性疾病的第二种治疗药物联合使用时,各化合物的剂量可能与该化合物单独使用时的剂量不同。本领域技术人员很容易确定适合的剂量。

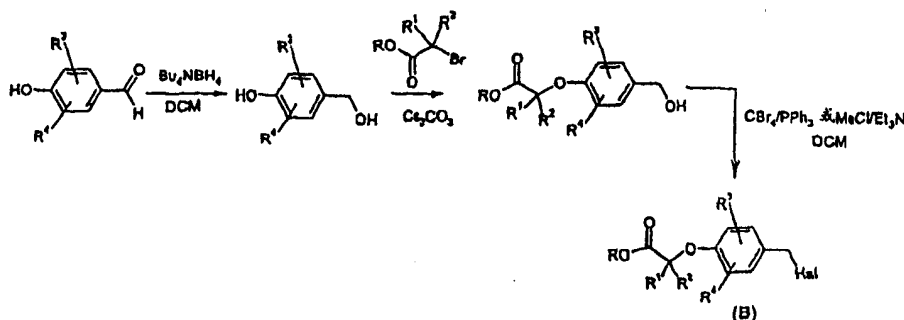
本发明化合物可以通过以下流程描述的一般方法方便地制备。

流程 1



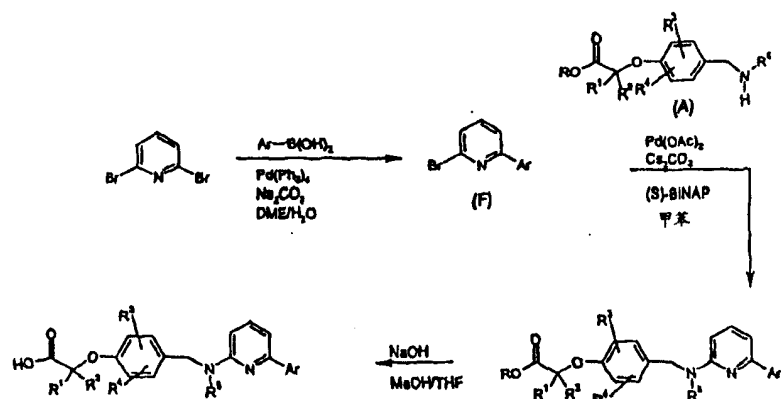
中间体(A)可以如下制备:将合适的 4-羟基苯甲醛烷基化得到苯甲醛(中间体 C),然后还原性氨化醛部分。

流程 2



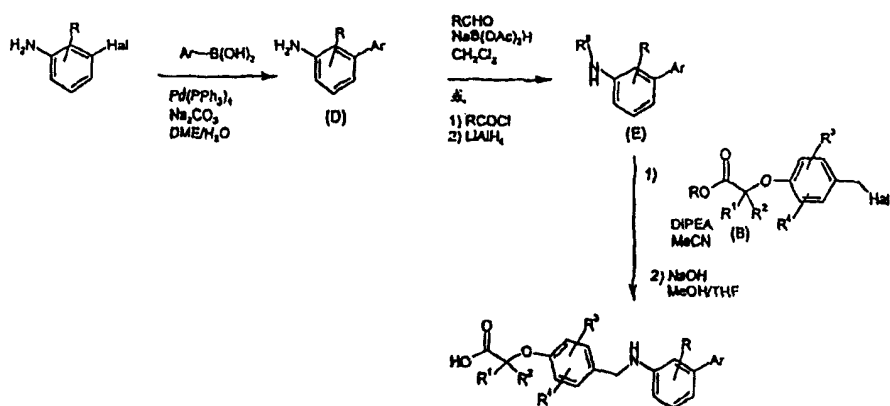
中间体(B)可以如下制备: 将合适的 4-羟基苯甲醛还原为醇, 用合适的溴代乙酸酯烷基化酚部分, 然后卤化苄基醇得到中间体(B)。

流程 3



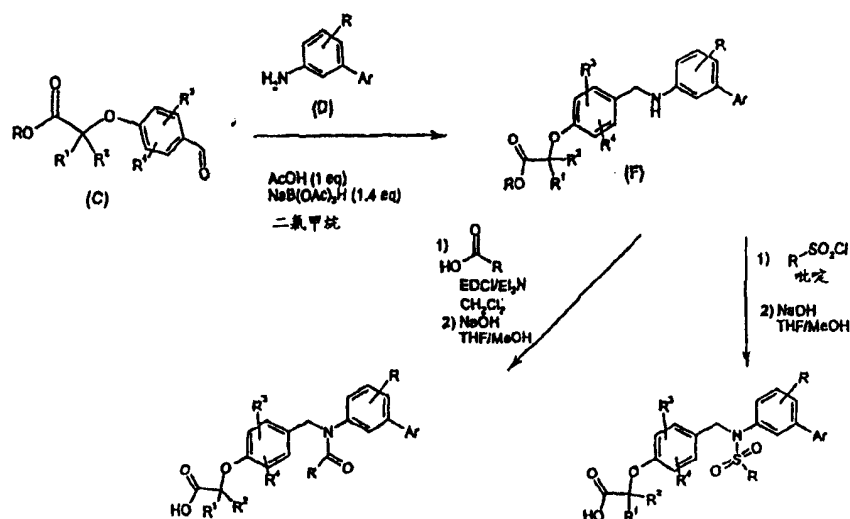
采用 Suzuki 偶合条件, 商品 2,6-二溴吡啶可以与硼酸偶合。然后, 生成的一溴化物可与胺(中间体 A)进行 Buchwald 反应获得偶合产物。然后在标准条件下, 酯基团可以水解为相应的羧酸。

流程 4



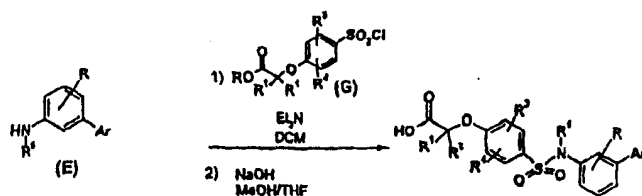
合适的卤化苯胺可以与硼酸在 Suzuki 偶合条件下偶合得到偶合产物(中间体 D)。将所得化合物还原性氯化, 或者酰化后还原得到仲苯胺(中间体 E), 用卤化物(中间体 B)将其烷基化。在标准条件下水解羧酸酯得到羧酸。

流程 5



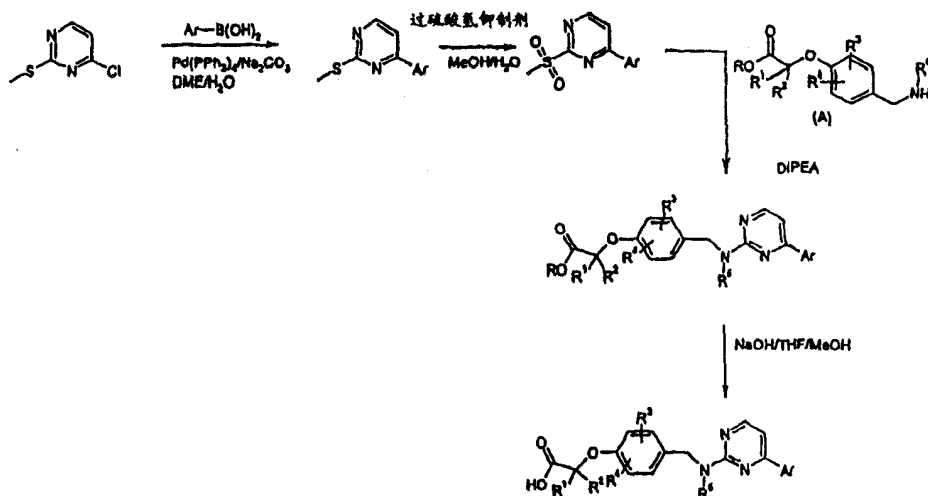
用醛(中间体 C)还原性氯化苯胺(中间体 D)得到仲苯胺(中间体 F), 通过与合适羧酸偶合将其转化为酰胺, 通过与适当烷基磺酰氯反应得到磺胺。生成的酯在标准条件下水解获得羧酸。

流程 6



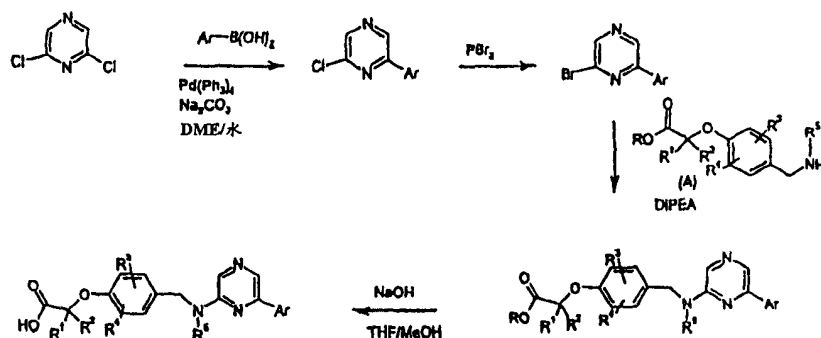
仲苯胺(中间体 E)与磺酰氯(中间体 G)反应得到磺胺连接的化合物。在标准条件下水解酯获得羧酸。

流程 7



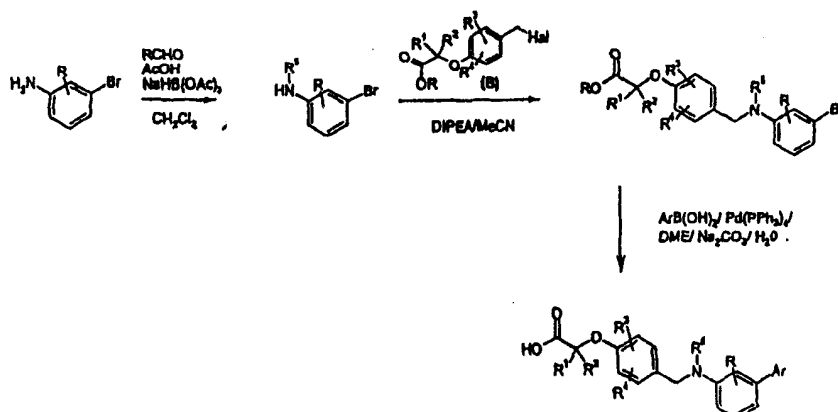
市售 4-氯-2-(甲硫基)嘧啶和硼酸可以在 Suzuki 条件下偶合。氧化硫醇得到相应的磺。然后磺可以与胺(中间体 A)反应。生成的偶合化合物在标准条件下水解获得羧酸。

流程 8



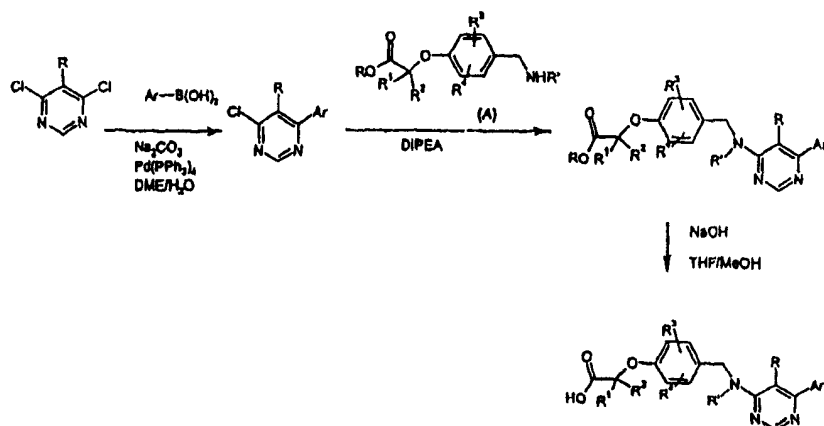
市售二氯吡嗪可以与硼酸在 Suzuki 偶合条件下偶合。所得一氯吡嗪用三溴化磷处理可以转化为溴化物。在 N,N-二异丙基乙胺存在下，用胺(中间体 A)置换溴化物得到酯，它在标准条件下水解为酸。

流程 9



用醛还原性氯化合适的苯胺得到仲苯胺，然后可用合适的卤化物(中间体 B)烷基化。此产物可以与适当的硼酸在标准 Suzuki 偶合条件下偶合直接得到羧酸。

流程 10



合适的二氯嘧啶可以与硼酸在 Suzuki 偶合条件下偶合。所得一氯嘧啶可与胺(中间体 A)在 N,N-二异丙基乙胺存在下反应获得酯，酯在标准条件下水解为羧酸。

以下说明式 I 的中间体和实施例，但不应该解释为对本发明的限制。

一般的提纯和分析方法：

LC/MS 是指通过分析型 HPLC 分析，在 Supelcosil LCABZ+PLUS

柱(3 μ m, 3.3cm $\times$ 4.6mm ID)上进行, 用 0.1% HCO_2H 和 0.01M 乙酸铵水溶液(溶剂 A)以及 95%乙腈和 0.05% HCO_2H 水溶液(溶剂 B)洗脱, 使用以下的洗脱梯度: 0-0.7 分钟, 0%B; 0.7-4.2 分钟, 0 $\rightarrow$ 100%; 4.2-5.3 分钟, 100%B; 5.3-5.5 分钟, 100% $\rightarrow$ 0%B, 流速 3 ml/min。质谱(MS)用 Fisons VG Platform 质谱仪记录, 采用电喷雾正离子化[(ES+ve 得到 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 和 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 分子离子]或电喷雾负离子化[(ES+ve 得到 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 分子离子]模式来记录。

^1H NMR 光谱使用 Bruker DPX 400MHz 分光计记录。

BiotageTM色谱法是指使用 Dyax Corporation 出售的设备(Flash 40i 或 Flash 150i)和预填 KP-SilTM二氧化硅的柱体进行的纯化。

反应小瓶(reactivial)由 Perbio Science UK Ltd 提供。

质谱监控下的制备型 HPLC 是指物质通过高效液相色谱在 HPLCABZ+5 μ m 柱(5cm $\times$ 10mm i.d.)上以 0.1% HCO_2H 水溶液和 95%MeCN、5%水(0.5% HCO_2H)作为洗脱液的纯化方法, 使用下面的梯度洗脱条件: 0-1.0 分钟, 5%B; 1.0-8.0 分钟, 5 $\rightarrow$ 30%B; 8.9-9.0 分钟, 30%B; 8.9-9.0 分钟, 30 $\rightarrow$ 95%B; 9.0-9.9 分钟, 95%B; 9.9-10 分钟, 95 $\rightarrow$ 0%B, 流速为 8ml/min。VG Platform 质谱仪检测到目的质谱产物时触发 Gilson 202 馏分收集器。

疏水过滤器是指 Whatman 出售的过滤管。

SPE(固相萃取)是指使用 International Sorbent Technology Ltd 出售的柱体。SCX 是苯磺酸固定相。

TLC(薄层色谱)是指使用涂有硅胶 60 F_{254} 的 Merck 出售的 TLC 板。

缩写词:

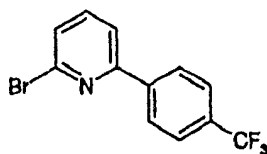
TLC: 薄层色谱

$\text{DMSO}-d^6$: 氘化二甲亚砜

CDCl_3 : 氘化氯仿

MeOH-d ⁴ :	氘化甲醇
DCM:	二氯甲烷
DMF:	N,N-二甲基甲酰胺
Et ₂ O	乙醚
EtOAc:	乙酸乙酯
MeCN:	乙腈
MeOH:	甲醇
nBu ₃ P:	三丁基磷
R _t :	保留时间
THF:	四氢呋喃
br:	宽峰
s:	单峰
d:	双峰
dd:	双峰的双峰
t:	三峰
q:	四峰
m:	多峰
rt:	室温

中间体 1: 2-溴-6-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶

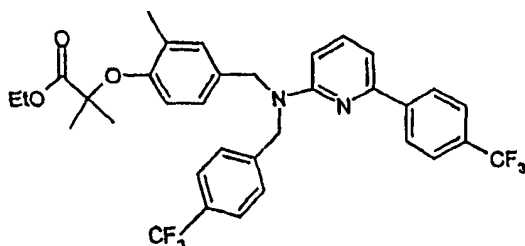


2,6-二溴吡啶(1.25 g, 5.28mmol)的二甲氧基乙烷(100 mL)和水(50 mL)溶液中加入 4-三氟甲基苯基硼酸(1 g, 5.27 mmol)和碳酸钠(1.45 g, 13.7mmol)。所得混合物中通入氮气, 然后加入四(三苯基磷)钯(0) (60 mg, 0.05mmol)。将反应混合物在氮气氛下加热至回流 5 h, 然后让其达到室温。真空除去溶剂, 残余物用水(50 mL)稀释, 然后用 EtOAc (2 x 100 mL)萃取。干燥有机溶液(MgSO₄), 过滤, 真空除去溶剂。

Biotage™色谱法提纯(二氧化硅, 90 g), 用 4:1 环己烷:氯仿洗脱得到白色固体标题化合物 (0.35 g)。

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ : 7.49 (1 H, d, J 7.5 Hz), 7.65 (1 H, t, J 8 Hz), 7.73 (3H, m), 8.11 (2H, d, J 8.5 Hz)。

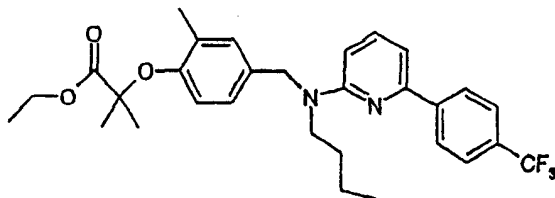
中间体 2: 2-甲基-2-[2-甲基-4-[(4-(三氟甲基)苄基){6-[4-(三氟甲基)苄基]吡啶-2-基}氨基]甲基]苯氧基]丙酸乙酯



将 2-甲基-2-[2-甲基-4-[(4-(三氟甲基)苄基)氨基]甲基]苯氧基]丙酸乙酯(0.13 g, 0.318 mmol)、2-溴-6-[4-(三氟甲基)苄基]吡啶(78.5 mg, 0.26mmol)、醋酸钯(II)(4.8 mg, 0.021mmol)、(R)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(19.8 mg, 0.032mmol)和碳酸铯(0.13 g, 0.397mmol)的甲苯(1.8 mL)混合物在 70℃ 于反应小瓶中加热 18 h。冷却至室温后, 将反应混合物过滤, 真空除去溶剂。SPE(二氧化硅, 10 g)提纯, 用 99:1-19:1 环己烷:EtOAc 洗脱得到无色油状标题化合物 (75 mg)。

LC/MS: m/z 631.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 4.7 min.

中间体 3: 2-[4-[(丁基{6-[4-(三氟甲基)苄基]吡啶-2-基}氨基)甲基]-2-甲基苯氧基]-2-甲基丙酸乙酯

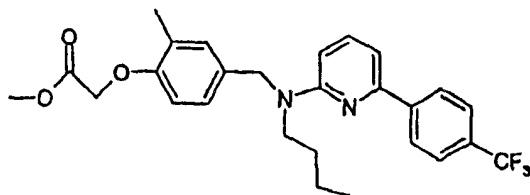


醋酸钯(II)(1.4 mg, 0.006mmol)和(S)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(5.9 mg, 0.0095mmol)的无水甲苯(0.32 mL)溶液在 70℃ 于封闭的反应小瓶中反应 30 min。然后让小瓶升至室温, 加入 2-[4-[(丁基氨基)

甲基]-2-甲基苯氧基}-2-甲基丙酸乙酯(29 mg, 0.095mmol)、2-溴-6-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶(24 mg, 0.08mmol)和碳酸铯(36 mg, 0.11mmol)。密封小瓶, 在 80℃加热 18 h, 然后冷却至室温, 过滤反应混合物, 真空除去溶剂。SPE(二氧化硅, 10 g)提纯, 用 99:1 环己烷:EtOAc 洗脱得到无色油状标题化合物(18 mg)。

LC/MS: m/z 529.2 $[M+H]^+$, R_t 4.7 min.

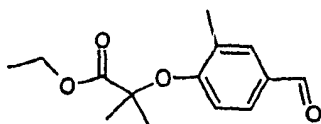
中间体 4: {4-[(丁基{6-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基}氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸甲酯



在 70℃, 将醋酸钯(II)(5.4 mg, 0.024mmol)和(S)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(22 mg, 0.036mmol)的无水甲苯(1.2 mL)溶液在封闭的反应小瓶中搅拌 30 min。然后让小瓶升至室温, 加入{4-[(丁基氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸甲酯(96 mg, 0.36mmol)、2-溴-6-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶(90.6 mg, 0.3mmol)和碳酸铯(137 mg, 0.42mmol)。密封小瓶, 在 80℃加热 18 h。让反应混合物冷却至室温, 过滤反应混合物, 真空除去溶剂。SPE(二氧化硅, 10 g)提纯, 用 99:1-50:1 环己烷:EtOAc 洗脱得到无色油状标题化合物(50 mg)。

LC/MS: m/z 487.3 $[M+H]^+$, R_t 4.5 min.

中间体 5: 2-(4-甲酰基-2-甲基苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯

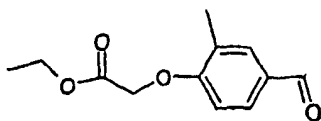


4-羟基-3-甲基苯甲醛(3 g, 22mmol)和 2-溴-2-甲基丙酸乙酯(6.5 mL, 44mmol)的 DMF (100 mL)溶液中加入碳酸铯(15.8 g, 48mmol)。将所得混合物在 40℃加热 42 h, 然后冷却至室温。将反应混合物用

水(200 mL)稀释, 用 EtOAc (2 x 150 mL)萃取。干燥有机溶液(MgSO₄), 过滤, 蒸发。Biotage™ 色谱法提纯(二氧化硅, 90 g), 用 9:1 环己烷:EtOAc 洗脱得到淡黄色油状标题化合物(3.5 g)。

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1.21 (3H, t, J 7 Hz), 1.68 (6H, s) 2.29 (3H, s), 4.23 (2H, q, J 7 Hz), 6.68(1 H, d, J 8 Hz), 7.59(1 H, dd, J 8, 2 Hz), 7.70(1 H, d, J 2 Hz), 9.85(1 H, s)。

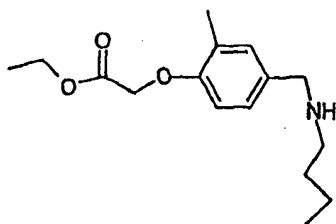
中间体 6: (4-甲酰基-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯



在氮气氛、0℃下, 4-羟基-3-甲基苯甲醛(8 g, 58.8mmol)的无水乙腈(300 mL)溶液中加入碳酸铯(21 g, 64.6mmol)和溴代乙酸乙酯(6.52mL, 58.8mmol)。所得混合物升至室温, 搅拌 16 h。将反应混合物用水(400 mL)稀释, 用 EtOAc(2 x 500 mL)萃取。干燥合并的有机萃取液(MgSO₄), 真空除去溶剂得到褐色固体标题化合物(11.5g)。

LC/MS: m/z 223.2 [M+H]⁺, R_t 2.8 min。

中间体 7: {4-[(丁基氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯

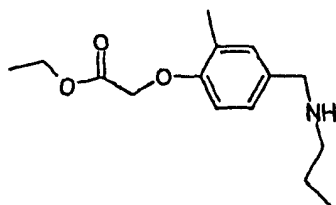


在室温, 向(4-甲酰基-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯(3 g, 13.5mmol)的无水乙醇(50 mL)溶液加入正丁基胺(1.6 mL, 16.2mmol)和 4A 分子筛。在室温、氮气氛下搅拌所得混合物 18 h, 然后分批加入三乙酰氧基硼氢化钠(3.43 g, 16.2mmol)。在室温再搅拌 3 h 后, 小心加入饱和碳酸氢钠溶液(40 mL)猝灭反应物, 然后用水(50mL)稀释, 接着用 EtOAc (2 x 100 mL)萃取。干燥合并的有机萃取液(MgSO₄), 真空

除去溶剂，得到褐色油状标题化合物(2.6 g)。

LC/MS: m/z 280.2 $[M+H]^+$, R_t 2.2 min.

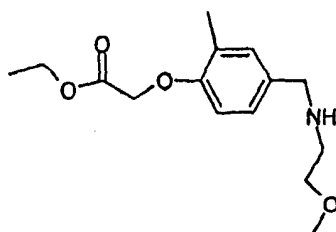
中间体 8: {2-甲基-4-[(丙基氨基)甲基]苯氧基}乙酸乙酯



用正丙胺(1.67 mL, 20.3mmol)以及中间体 7 的合成方法制备。粗产物通过 SCX SPE (5 x 10 g)提纯，用 EtOH 装载和洗涤，然后用含 5% NH_3 的 EtOH 洗脱产物，真空除去溶剂得到褐色油状标题化合物(2.4g)。

LC/MS: m/z 266.2 $[M+H]^+$, R_t 2.08 min.

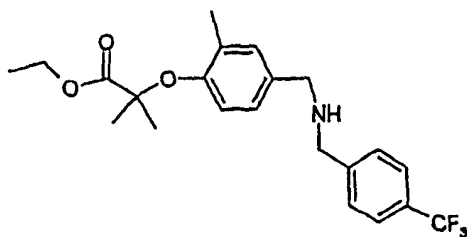
中间体 9: {4-[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯



用 2-甲氧基乙胺(1.4 mL, 16.2mmol)以及中间体 7 的合成方法制备。粗产物通过 SCX SPE (5 x 10 g)提纯，用 EtOH 装载和洗涤，然后用含 5% NH_3 的 EtOH 洗脱产物，真空除去溶剂得到褐色油状标题化合物(1.8 g)。

LC/MS: m/z 282.1 $[M+H]^+$, R_t 2.0 min.

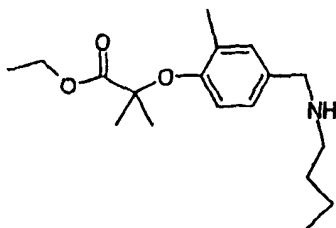
中间体 10: 2-甲基-2-[2-甲基-4-({[4-(三氟甲基)苄基]氨基}甲基)苯氧基]丙酸乙酯



在氮气氛、室温下，2-(4-甲酰基-2-甲基苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯(0.563 g, 2.25mmol)的 CH_2Cl_2 (10 mL)溶液中加入 4-三氟甲基苄基胺(0.34 mL, 2.37mmol)。将所得溶液搅拌 30 min，然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.668 g, 3.15mmol)。搅拌 18 h 后，小心加入饱和碳酸氢钠水溶液(30 mL)猝灭反应物混合物，用二氯甲烷(2 x 50 mL)萃取。干燥有机溶液(MgSO_4)，真空除去溶剂。SPE(二氧化硅, 20 g)纯化，用 9:1 环己烷:EtOAc 洗脱得到无色油状标题化合物(0.485 g)。

LC/MS: m/z 410.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 2.9 min.

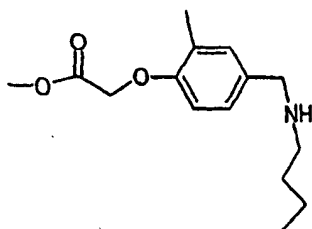
中间体 11: 2-{4-[(丁基氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}-2-甲基丙酸乙酯



2-(4-甲酰基-2-甲基苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯(0.56 g, 2.25mmol)的无水二氯甲烷(10 mL)溶液中加入正丁基胺(0.33 mL, 3.38mmol)。在氮气氛、室温下搅拌 90 min 后，加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.668 g, 3.15mmol)，继续搅拌 18 h。小心加入饱和碳酸钠水溶液(20 mL)猝灭反应物，然后用二氯甲烷(2 x 40 mL)萃取。干燥有机溶液(MgSO_4)，真空除去溶剂得到淡黄色油状标题化合物(0.48 g)。

LC/MS: m/z 308.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 2.5 min.

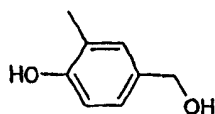
中间体 12: {4-[(丁基氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸甲酯



在氮气氛下, 向(4-甲酰基-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯(0.65 g, 2.93mmol)的无水甲醇(12 mL)溶液加入正丁基胺(0.3 mL, 3.07mmol), 在室温搅拌所得混合物 18 h, 然后分批加入硼氢化钠(0.144 g, 3.8mmol)。在室温搅拌 30 min 后, 小心加入饱和碳酸氢钠水溶液猝灭反应物, 然后用乙酸乙酯(2 x 40 mL)萃取。干燥有机溶液(MgSO₄), 真空除去溶剂得到淡黄色油状标题化合物(0.65 g)。

LC/MS: m/z 266.1 [M+H]⁺, R_t 2.1 min.

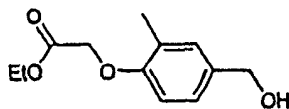
中间体 13: 4-(羟甲基)-2-甲基苯酚



在氮气氛、5℃下, 4-羟基-3-甲基苯甲醛 (10g, 73.5mmol)的无水二氯甲烷(550 mL)溶液中加入四-N-丁基硼氢化铵(20.58 g, 80mmol), 在 5℃搅拌所得混合物 1.25 h。将饱和氯化铵溶液(30 mL)加入反应混合物, 在 5℃搅拌所得混合物 1 h。加入饱和氯化铵溶液(60 mL), 反应混合物用二氯甲烷萃取, 用硫酸钠干燥, 真空除去溶剂。通过二氧化硅(2 x 150 g)冲洗, 用 EtOAc 洗脱得到油性黄色固体标题化合物(8.01 g)。

¹H NMR (400 MHz; MeOH-d₄) δ: 2.19 (3H, s), 4.46 (2H, s), 6.71(1H, d, J 8Hz), 6.99(1H, dd, J 8Hz, 2Hz), 7.06 (1 H, d, J 2Hz), 未观测到 OH。

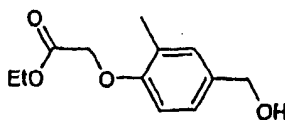
中间体 14: [4-(羟甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯 (方法 A)



在 5℃, 向 4-(羟甲基)-2-甲基苯酚(7.95g, 57mmol)的无水乙腈(300mL)溶液中加入碳酸铯(20.42 g, 62mmol)和溴代乙酸乙酯(6.38 mL, 57mmol)。在氮气氛、5℃下, 搅拌所得混合物 3 h。反应混合物用水(500 mL)稀释, 用 EtOAc (2 x 750 mL)萃取, 用硫酸钠干燥, 真空除去溶剂得到黄色油状标题化合物(12.3 g)。

^1H NMR (400MHz; CDCl_3) δ : 1.3 (3H, t, J 7Hz), 2.3(3H, s), 4.26 (2H, q, J 7Hz), 4.59 (2H, s), 4.64(2H, s), 6.68 (1H, d, J 8.5Hz), 7.12 (1H, dd, J 8.5Hz, 1.5Hz), 7.18 (1H, d, J 1.5Hz), 未观测到 OH。

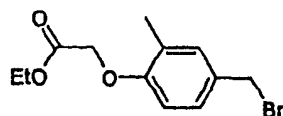
中间体 14: [4-(羟甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(方法 B)



将(4-甲酰基-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯(29.2 g, 0.131 mol)溶于乙醇(450 mL), 在氮气氛下冷却至 10℃。在 10 min 内将硼氢化钠(5.45 g, 0.144 mol)加入搅拌下的反应混合物, 在 10℃再搅拌 20 min。反应物用水/饱和 NaHCO_3 (3:1, 25 mL)小心猝灭, 然后用水/盐水(3:1, 730 mL)稀释, 用 EtOAc (2x730 mL)萃取。合并的有机萃取液用盐水(1 L)洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩。残余物用二氯甲烷(400 mL)稀释, 用水(250 mL)和盐水(250 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩得到褐色油状标题化合物(28.2g)。

^1H NMR(400MHz; CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, J 7Hz), 2.31 (3H, s), 4.27 (2H, q, J 7Hz), 4.60 (2H, s), 4.64 (2H, s), 6.69 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.13 (1H, dd, J 8.5 Hz, 1.5 Hz), 7.18 (1H, d, J 1.5 Hz), 未观测到 OH。

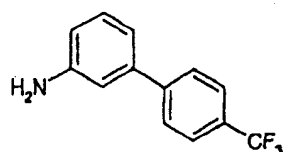
中间体 15: [4-(溴甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯



在氮气氛、5℃下, [4-(羟甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(4.27 g, 19mmol)的无水二氯甲烷(150 mL)溶液中加入四溴甲烷(6.91 g, 20.9mmol), 然后在 0.5 h 内分批加入三苯基膦(5.71 g, 21.8 mmol)。将所得混合物在室温搅拌 16 h。真空除去溶剂。Biotage™色谱法提纯(二氧化硅, 2 x 90 g), 用 30:1 环己烷:EtOAc 洗脱得到黄色固体标题化合物(2.95 g)。

^1H NMR (400MHz; CDCl_3) δ : 1.3 (3H, t, J 7Hz), 2.28 (3H, s), 4.26 (2H, q, J 7Hz), 4.47 (2H, s), 4.63 (2H, s), 6.64 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.16 (1H, dd, J 8.5 Hz, 2 Hz) 7.2 (1H, d, J 2 Hz)。

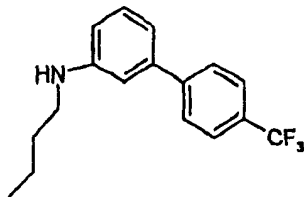
中间体 16: 4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基胺



3-碘苯胺的 DME (40 mL)和水(20 mL)溶液中加入对三氟甲苯基硼酸(2.6 g, 13.7mmol)和碳酸钠(2.5 g, 23.6mmol)。装置中通入氮气, 然后加入四(三苯基膦)钯(0)(0.312 g, 0.27mmol)。在氮气氛下, 将反应混合物在 95℃搅拌 17 h, 然后让其冷却至室温, 真空除去溶剂。残余物在 EtOAc (2 x 75 mL)和水(75 mL)间分配。干燥有机溶液(MgSO_4), 真空除去溶剂。Biotage™色谱法提纯(90 g 二氧化硅柱), 用 1:4 EtOAc:环己烷洗脱得到白色固体标题化合物(1.33 g)。

^1H NMR (400MHz; CDCl_3) δ : 6.73 (1 H, ddd, J 8 Hz, 2.5 Hz, 1 Hz), 6.90 (1 H, m), 6.99 (1 H, dm, J 7.5 Hz), 7.26 (1 H, m), 7.66 (4H, s), 未观测到 NH_2 。

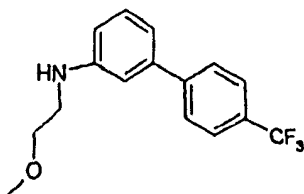
中间体 17: N-丁基-N-[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]胺



在氮气氛围下，丁醛(0.114 mL, 1.26mmol)的无水二氯甲烷溶液中加入 4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基胺(0.3 g, 1.26mmol)。在 15 min 后，分批加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.375 g, 1.77mmol)，然后加入乙酸(0.072 mL, 1.26mmol)。搅拌混合物 18 h 后，小心加入饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)猝灭反应物，用二氯甲烷(2 x 30 mL)萃取。用疏水过滤器分离有机萃取液，真空除去溶剂。SPE(二氧化硅, 10 g)提纯，用 99:1 环己烷:EtOAc 洗脱得到无色油状标题化合物(0.25 g)。

LC/MS: m/z 293.8 $[M+H]^+$, R_t 4.1 min

中间体 18: N-(2-甲氧基乙基)-N-[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]胺

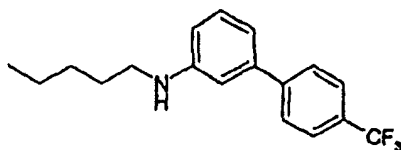


将甲氧基乙醛二甲基乙缩醛(0.162 mL, 1.26mmol)的 0.5 M HCl aq. (2.52 mL, 1.26mmol)溶液加热至 50°C，在氮气氛围下搅拌 1 h。让反应混合物冷却至室温，用二氯甲烷(10 mL)萃取。用疏水过滤器分离有机萃取液，在分子筛静置干燥 2 h。向此溶液加入 4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基胺(0.3 g, 1.26mmol)，20 min 后加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.375 g, 1.77mmol)和乙酸(0.072 mL, 1.26mmol)。将所得混合物在室温氮气氛围下搅拌 18 h。小心加入饱和碳酸氢钠水溶液(30 mL)猝灭反应物，用二氯甲烷(2 x 30 mL)萃取。使有机萃取液通过疏水过滤器，真空除去溶剂。Biotage™ 色谱法提纯，用 19:1 环己烷:EtOAc 洗

脱得到淡黄色油状标题化合物(0.1 g)。

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ : 3.35 (2H, t, J 5 Hz), 3.41 (3H, s), 3.64 (2H, t, J 5 Hz), 4.2(1H, br. s), 6.68 (1H, dm, J 8 Hz), 6.83 (1H, t, J 2 Hz), 6.94 (1H, dm, J 8 Hz), 7.27 (1H, t, J 8 Hz), 7.97 (4H, s)。

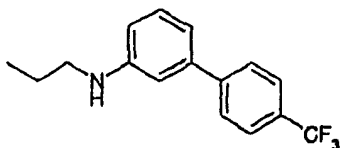
中间体 19: N-戊基-N-[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]胺



在氮气氛、室温下, 4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基胺(0.3 g, 1.26mmol)的无水二氯甲烷(10 mL)溶液中加入戊醛(0.134 mL, 1.26mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(0.374 g, 1.76mmol)和乙酸(72 μl , 1.26mmol)。将所得混合物在室温搅拌 17 h。反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(15 mL)猝灭, 然后用二氯甲烷(2 x 20 mL)萃取。干燥有机溶液(Na_2SO_4), 真空除去溶剂。SPE (20 g 二氧化硅柱)纯化, 用 1:200 EtOAc:环己烷洗脱得到无色油状标题化合物(0.17 g)。

LC/MS: m/z 308.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 4.3 min。

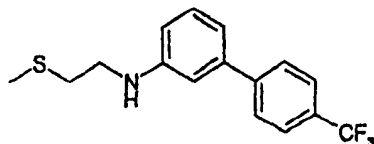
中间体 20: N-丙基-N-[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]胺



用丙醛(91 μl , 1.26mmol)以及中间体 19 的合成方法制备。Biotage™色谱法提纯(40g 二氧化硅柱), 用 1:50 EtOAc:环己烷洗脱得到白色结晶固体标题化合物(0.22 g)。

LC/MS: m/z 279.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 4.0 min。

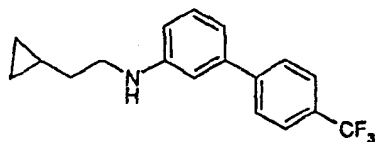
中间体 21: N-[2-(甲硫基)乙基]-N-[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]胺



将 2-(甲硫基)-乙醛二乙基乙缩醛(0.465 g, 2.83mmol)的 0.5 M HCl (5.66 mL, 2.83mmol)溶液加热至 50℃, 在氮气氛下搅拌 1 h。让反应混合物冷却, 用二氯甲烷(20 mL)萃取。干燥有机溶液(疏水过滤器), 在分子筛静置 2 h, 然后倾析到干净的烧瓶。向此溶液加入 4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基胺(0.67 g, 2.83mmol), 接着加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.68 g, 7.93mmol)和乙酸(0.162 mL, 2.83mmol)。将所得混合物在室温、氮气氛下搅拌 16 h。反应物用饱和碳酸氢钠水溶液(30 mL)猝灭, 用二氯甲烷(2 x 40 mL)萃取, 让有机溶液通过疏水过滤器, 真空除去溶剂。Biotage™色谱法提纯(90 g 二氧化硅柱), 用 1:19 EtOAc: 环己烷洗脱得到淡黄色油状标题化合物(397 mg)。

^1H NMR (400MHz; CDCl_3) δ : 2.13 (3H, s), 2.81 (2H, t, J 6.5 Hz), 3.40 (2H, t, J 6.5 Hz), 4.23 (1H, br. s), 6.68 (1H, d, J 8 Hz), 6.83 (1H, t, J 2 Hz), 6.95 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.28 (1H, t, J 8 Hz), 7.67 (4H, s)。

中间体 22: N-(2-环丙基乙基)-N-[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]胺

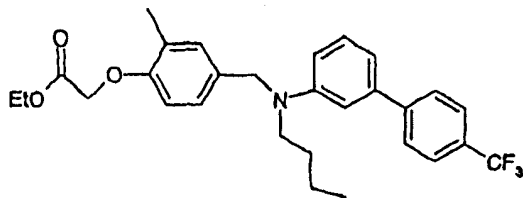


在氮气氛、-78℃下, 乙二酰氯(0.17 mL, 1.95mmol)的无水二氯甲烷(5 mL)溶液中滴加无水 DMSO (0.18 mL, 2.6mmol)的无水二氯甲烷(2.5 mL)溶液, 确保温度在-60℃以下。在此溶液中加入 2-环丙基乙醇(0.132 g, 1.3mmol)的无水二氯甲烷(2.5mL)溶液, 同样确保温度

低于 -60°C 。将反应混合物在 -78°C 搅拌 20 min, 然后用三乙胺(0.543 mL, 3.9mmol)的无水二氯甲烷(3 mL)溶液处理。将所得混合物逐步升至室温, 搅拌 16 h。将反应混合物用二氯甲烷(10 mL)和水(5 mL)稀释, 然后加入 2M HCl (0.5 mL)。剧烈搅拌混合物 20 min, 然后通过疏水过滤器。有机溶液在分子筛静置 2 h, 然后倾析到干净烧瓶中。向此溶液加入 4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基胺(0.31 g, 1.3mmol), 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.386 g, 1.82mmol)和乙酸(74.3 μL , 1.3mmol)。将所得混合物在室温、氮气氛下搅拌 20 h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(15 mL)猝灭, 用二氯甲烷(2 x 20 mL)萃取。让有机溶液通过疏水过滤器, 真空除去溶剂。SPE(20 g 二氧化硅柱)纯化, 用 1:200 EtOAc:环己烷洗脱得到无色油状标题化合物(255 mg)。

LC/MS: m/z 306.2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ R_t 4.1 min.

中间体 23: [4-({丁基[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯



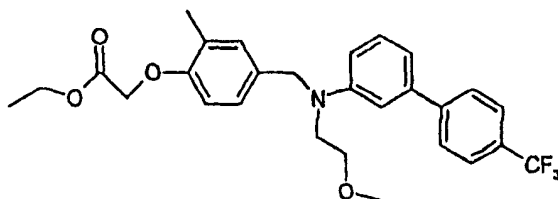
N-丁基-N-[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]胺(73 mg, 0.25 mmol)的无水乙腈(5 mL)溶液中加入[4-(溴甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(75 mg, 0.25mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(43 μL , 0.25mmol)。在氮气氛下, 将所得溶液回流加热 2 h, 然后冷却至室温。真空除去溶剂, 残余物用水(10 mL)稀释, 用二氯甲烷(30 mL)萃取。用疏水过滤器分离有机萃取液, 真空除去溶剂。SPE 纯化(二氧化硅, 5 g), 用 99:1 环己烷:EtOAc 洗脱得到浅黄色油状标题化合物(105 mg)。

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ : 0.96(3H, t, J 7.5 Hz), 1.28 (3H, t, J 7 Hz), 1.38(2H, m), 1.67 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.43 (2H, t, J 7.5 Hz), 4.25 (2H, q, J 7 Hz), 4.50 (2H, s), 4.61 (2H, s), 6.64 (1H,

d, J 8 Hz), 6.71 (1H, dd, J 8 Hz, 2 Hz), 6.80-6.90 (2H, m), 6.98 (1H, d, J 8 Hz), 7.04 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.59 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.64 (2H, d, J 8.5 Hz).

LC/MS: m/z 500.2 [M+H]⁺, R_t 4.5 min.

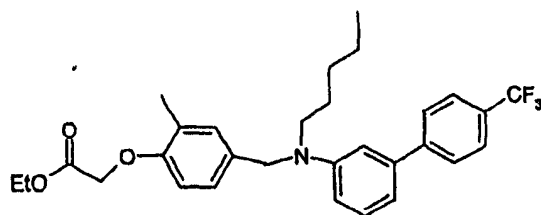
中间体 24: [4-((2-甲氧基乙基)[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基)甲基]-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯



N-(2-甲氧基乙基)-N-[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]胺(0.1 g, 0.34mmol)的无水乙腈(10 mL)溶液中加入[4-(溴甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(0.097 g, 0.34mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(0.059 mL, 0.34mmol)。将所得混合物加热回流,在氮气氛下搅拌 3 h。真空浓缩反应混合物,残余物在水(20 mL)和二氯甲烷(40 mL)间分配,有机萃取液通过疏水过滤器分离,真空除去溶剂。Biotage™色谱法提纯(二氧化硅, 12 g),用 9:1 环己烷:EtOAc 洗脱得到无色油状标题化合物(90 mg)。

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t J 7 Hz), 2.27(3H, s), 3.36 (3H, s), 3.60-3.70 (4H, m), 4.24 (2H, q, J 7 Hz), 4.57 (2H, s), 4.61 (2H, s), 6.64 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.76 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.87-6.93 (2H, m), 6.99 (1H, d, J 8 Hz), 7.05 (1H, s), 7.26 (1H, m), 7.59 (2H, d, J 8 Hz), 7.64 (2H, d, J 8 Hz)。

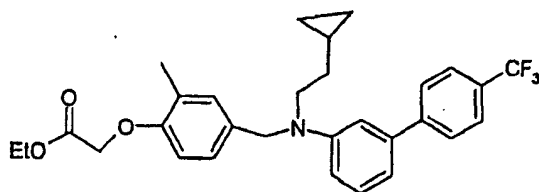
中间体 25: [2-甲基-4-({戊基[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)苯氧基]乙酸乙酯



在氮气氛围、室温下，N-戊基-N-[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]胺(70 mg, 0.23mmol)的无水 MeCN (6mL)溶液中加入[4-(溴甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(65.4 mg, 0.23mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(39.6 μ L, 0.23mmol)。将所得溶液加热回流，搅拌 4 h。让反应混合物冷却至室温，真空除去溶剂。残余物在三氯甲烷(20 mL)和水(10 mL)间分配。让有机溶液通过疏水过滤器，真空除去溶剂。SPE 纯化(5g 二氧化硅柱)，用 1:200-1:100 EtOAc:环己烷洗脱得到无色油状标题化合物(66 mg)。

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, J 7 Hz), 1.28 (3H, t, J 7 Hz), 1.31-1.38 (4H, m), 1.68 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.41 (2H, t, J 7.5 Hz), 4.25 (2H, q, J 7 Hz), 4.49 (2H, s), 4.61 (2H, s), 6.64 (1 H, d, J 8 Hz), 6.71 (1 H, dd, J 8.5 Hz, 2.5 Hz), 6.82-6.88 (2H, m), 6.98 (1 H, m), 7.05 (1 H, s), 7.26 (1 H, m), 7.59 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.64 (2H, d, J 8.5 Hz)。

中间体 26: [4-({(2-环丙基乙基)[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯

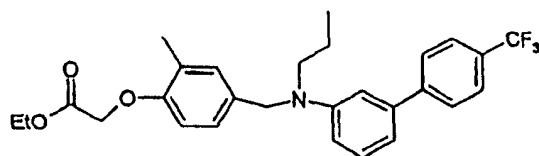


在氮气氛围、室温下，N-(2-环丙基乙基)-N-[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]胺(100 mg, 0.33mmol)的无水 MeCN (7 mL)溶液中加入

[4-(溴甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(94 mg, 0.33mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(57.5 μ L, 0.33mmol)。将所得溶液加热回流, 搅拌 2.5 h。让反应混合物冷却至室温, 真空除去溶剂。残余物在三氯甲烷(2 x 10 mL)和水(10 mL)间分配。让有机溶液通过疏水过滤器, 真空除去溶剂。SPE 纯化(5g 二氧化硅柱), 用 1:200-1:100 EtOAc:环己烷洗脱得到无色油状标题化合物(141 mg)。

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ : 0.08 (2H, m), 0.47 (2H, m), 0.69 (1 H, m), 1.28 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.56 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.55 (2H, t, J 7.5 Hz), 4.25 (2H, q, J 7 Hz), 4.51 (2H, s), 4.61 (2H, s), 6.64 (1 H, d, J 8.5 Hz), 6.71 (1 H, m), 6.83-6.88 (2H, m), 6.99 (1 H, m), 7.05 (1 H, s), 7.25 (1 H, m), 7.59 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.65 (2H, d, J 8.5 Hz)。

中间体 27: [2-甲基-4-((丙基[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基)甲基)苯氧基]乙酸乙酯

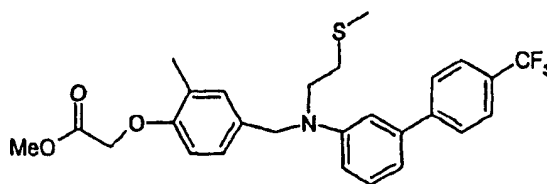


在氮气氛、室温下, N-丙基-N-[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]胺(69.8 mg, 0.25mmol)的无水 MeCN (6 mL)溶液中加入[4-(溴甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(71.8 mg, 0.25mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(43.5 μ L, 0.25mmol)。将所得混合物加热回流, 搅拌 3 h。让反应混合物冷却至室温, 真空除去溶剂。残余物在三氯甲烷(2 x 10 mL)和水(10 mL)间分配。让有机溶液通过疏水过滤器, 真空除去溶剂。SPE 纯化(5g 二氧化硅柱), 用 1:200 EtOAc:环己烷洗脱得到无色油状标题化合物(88 mg)。

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.28 (3H, t, J 7 Hz), 1.71 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.39 (2H, t, J 8 Hz), 4.25 (2H, q, J 7 Hz), 4.51 (2H, s), 4.61 (2H, s), 6.64 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.71

(1H, dd, J 8 Hz, 2.5 Hz), 6.84 (1H, m), 6.86 (1H, d, J 7.5 Hz), 6.99 (1H, dd, J 8.5 Hz, 2 Hz), 7.05 (1 H, d, J 1.5 Hz), 7.26 (1 H, m) 7.59 (2H, d, J 8 Hz), 7.64 (2H, d, J 8 Hz).

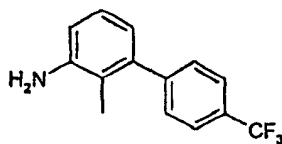
中间体 28: [2-甲基-4-([2-(甲硫基)乙基][4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基)甲基]苯氧基]乙酸甲酯



在氮气氛、室温下, N-[2-(甲硫基)乙基]-N-[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]胺(0.27 g, 0.864mmol)的无水 MeCN (22 mL)溶液中加入 [4-(溴甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸甲酯(0.248 g, 0.864 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(0.15 mL, 0.864mmol)。将所得混合物加热回流, 搅拌 3 h。让反应混合物冷却至室温, 真空除去溶剂。残余物在 CHCl₃ (2 x 30 mL) 和水(30 mL)间分配。让有机溶液通过疏水过滤器, 真空除去溶剂。SPE 纯化(20g 二氧化硅柱), 用 1:99-1:33 EtOAc:环己烷洗脱得到黄色油状标题化合物(249 mg)。

LC/MS: m/z 504.4 [M+H]⁺ R_t 4.2 min.

中间体 29: 2-甲基-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基胺

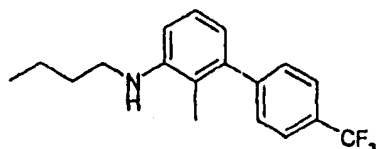


3-溴-2-甲基苯胺(1.19 g, 6.4mmol)的 DME (30 mL)和水(15 mL)溶液中加入对三氟甲苯基硼酸(1.82 g, 9.6mmol)和碳酸钠(1.76 g, 16.6mmol)。装置中通入氮气, 然后加入四(三苯基膦)钯(0)(0.22 g, 0.19mmol)。将所得混合物加热回流, 在氮气氛下搅拌 17 h, 然后冷却至室温, 真空除去溶剂。残余物在 EtOAc (2 x 60 mL)和水(60 mL)间分配。干燥有机溶液(MgSO₄), 真空除去溶剂。Biotage™色谱法提

纯(90 g, 二氧化硅柱), 用 1:4 EtOAc:环己烷洗脱得到奶油色固体标题化合物(1.27g)。

LC/MS: m/z 252.2 $[M+H]^+$; m/z 293.3 $[M+CH_3CN]^+$, R_t 3.6 min.

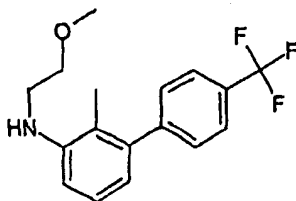
中间体 30: N-丁基-N-[2-甲基-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]胺



在氮气氛、室温下, 2-甲基-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基胺(0.32 g, 1.26mmol)的无水二氯甲烷(10 mL)溶液中加入丁醛(0.114 mL, 1.26mmol), 10 min 后加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.374 g, 1.76mmol)和乙酸(72 μ L, 1.26mmol)。将所得混合物在室温搅拌 22 h。反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(15 mL)猝灭, 然后用二氯甲烷(2 x 20 mL)萃取。让有机溶液通过疏水过滤器, 真空除去溶剂。SPE 纯化(20g 二氧化硅柱), 用 1:200 EtOAc:环己烷洗脱得到无色油状标题化合物(221 mg)。

LC/MS: m/z 308 $[M+H]^+$, R_t 4.3 min.

中间体 31: N-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-胺

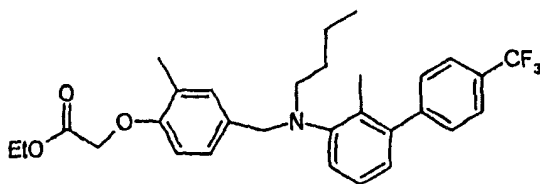


将 1,1,2-三甲氧基乙烷(0.162 mL, 1.26 mmol)加入 0.5N HCl (2.52 mL, 1.26mmol), 在 50℃加热所得溶液 1 h。冷却的反应混合物用二氯甲烷萃取。让有机溶液通过疏水过滤器, 干燥 2 h (3A 分子筛)。将 2-甲基-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基胺(0.32g, 1.26mmol)加入有机溶液, 在室温搅拌溶液 20 min。然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.325

g, 1.77mmol)和乙酸(0.072 mL, 1.26mmol), 在室温搅拌所得混合物 16 h。将饱和碳酸氢钠加入反应混合物, 一旦停止起泡, 将混合物用二氯甲烷萃取。让有机溶液通过疏水过滤器, 真空除去溶剂。Biotage™ 色谱法提纯(二氧化硅, 40 g), 用 10% EtOAc/环己烷洗脱得到标题化合物 (42 mg)。

^1H NMR(400MHz; CDCl_3) δ : 2.02 (3H, s), 3.38 (2H, t, J 5.5 Hz), 3.42 (3H, s), 3.69 (2H, t, J 5.5 Hz), 4.0 (1H, s, 宽峰), 6.63 (1H, d, J 8 Hz), 6.68 (1H, d, J 8 Hz), 7.18 (1H, t, J 8 Hz), 7.41 (2H, d, J 8 Hz), 7.65 (2H, d, J 8 Hz)。

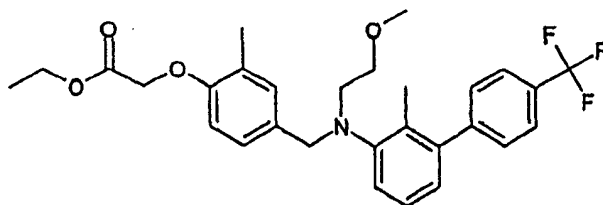
中间体 32: [4-({丁基[2-甲基-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯



在氮气氛、室温下, N-丁基-N-[2-甲基-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]胺(102 mg, 0.33mmol)的无水 MeCN (8 mL)溶液中加入[4-(溴甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(95.3 mg, 0.33mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(57.8 μL , 0.33mmol)。加热回流所得溶液, 搅拌 3 h。让反应混合物冷却至室温, 真空除去溶剂。残余物在三氯甲烷(2 x 10 mL)和水(10 mL)间分配。让有机溶液通过疏水过滤器, 真空除去溶剂。Biotage™ 色谱法提纯(40g 二氧化硅柱), 用 1:99-1:49 EtOAc:环己烷洗脱得到无色油状标题化合物(110 mg)。

热喷雾 (阳离子) m/z 514 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

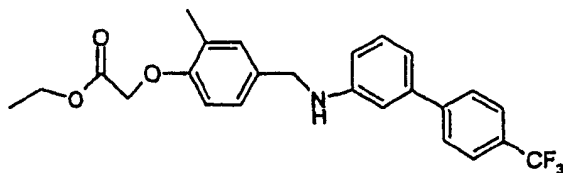
中间体 33: [4-((2-甲氧基乙基)[2-甲基-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯



N-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-胺(500 mg, 1.62mmol)的乙腈(30 mL)溶液中加入[4-(溴甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(488 mg, 1.7mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(295 μ l, 1.7mmol)。将所得混合物在 80℃加热 4.5 h。冷却下真空除去溶剂，残余物用水稀释，用二氯甲烷萃取。让有机溶液通过疏水过滤器，真空除去溶剂。Biotage™色谱法提纯(二氧化硅, 40 g)，用 5% EtOAc/环己烷洗脱得到无色油状标题化合物(503 mg)。

^1H NMR (400MHz; CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, J 7 Hz), 2.22 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.16 (2H, t, J 6.5 Hz), 3.25 (3H, s), 3.39 (2H, t, J 6.5 Hz), 4.10 (2H, s), 4.26 (2H, q, J 7 Hz), 4.61 (2H, s), 6.62 (1H, d, J 8 Hz), 6.95 (1H, dd, J 7 Hz, 1.5 Hz), 7.05-7.09 (2H, m), 7.15-7.22 (2H, m), 7.42 (2H, d, J 8 Hz), 7.66 (2H, d, J 8 Hz)。

中间体 34: [2-甲基-4-((4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)苯氧基]乙酸乙酯

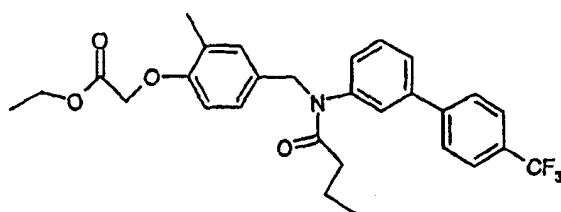


(4-甲酰基-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯(0.2 g, 0.9mmol)的无水二氯甲烷(8 mL)溶液中加入 4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基胺(0.214 g, 0.9mmol)。在氮气氛围、室温下，将所得混合物搅拌 15 min，然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.267 g, 1.26mmol)和乙酸(0.052 mL, 0.9mmol)。将所得混合物搅拌 18 h，然后小心加入饱和碳酸氢钠溶液

(20 mL)猝灭，然后将反应混合物用二氯甲烷(20 mL)萃取。有机萃取液用疏水过滤器分离，真空除去溶剂。Biotage™色谱法提纯(二氧化硅，40 g)，用 9:1 环己烷:EtOAc 洗脱得到无色油状标题化合物(0.342 g)。

LC/MS: m/z 444.3 $[M+H]^+$, R_t 4.1 min

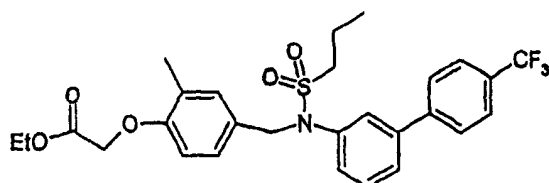
中间体 35: [4-({丁酰基[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯



在 0℃、氮气氛下，[2-甲基-4-({[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)苯氧基]乙酸乙酯(0.07 g, 0.16mmol)的无水二氯甲烷(2 mL)溶液中加入丁酸(0.016 mL, 0.17mmol)，然后分批加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(33 mg, 0.17mmol)，接着加入三乙胺(0.022 mL, 0.16mmol)。在 0℃搅拌 15 min 后，让反应物升至室温，搅拌 18 h。将反应混合物用二氯甲烷(20 mL)稀释，与 1 M HCl (5 mL)振荡。用疏水过滤器分离有机萃取液，真空除去溶剂。Biotage™色谱法提纯(二氧化硅，12 g)，用 9:1 环己烷:EtOAc 洗脱得到无色油状标题化合物(40 mg)。

LC/MS: m/z 513.9 $[M+H]^+$, R_t 4.0 min.

中间体 36: [2-甲基-4-({(丙基磺酰基)[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)苯氧基]乙酸乙酯

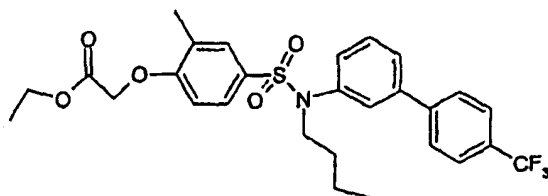


向装有[2-甲基-4-({[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)

苯氧基]乙酸乙酯(100 mg, 0.225mmol)反应小瓶中加入吡啶(0.321 mL, 3.97mmol)和 1-丙烷磺酰氯(25.3 μ L, 0.225mmol)。将所得混合物在封闭反应小瓶于 80℃搅拌 16 h。让反应混合物冷却至室温, 在二氯甲烷(2 x 10 mL)和水(10 mL)间分配。让有机溶液通过疏水过滤器, 真空除去溶剂。Biotage™色谱法提纯(12g 二氧化硅柱), 用 1:9 EtOAc:环己烷洗脱得到黄色油状标题化合物(20 mg)。

LC/MS: m/z 567.1 [M+NH₄]⁺ R_t 3.9 min.

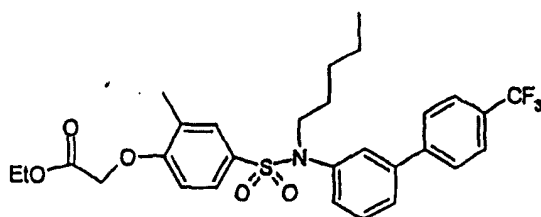
中间体 37: [4-({丁基[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}磺酰基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯



N-丁基-N-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]胺(0.128 g, 0.44mmol)的无水二氯甲烷(10 mL)溶液中加入[4-(氟磺酰基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(0.121 g, 0.41mmol)和三乙胺(0.122 mL, 0.87mmol)。将所得混合物在室温搅拌 24 h, 然后加入磺酰氯(0.121 mg, 0.41 mmol)和三乙胺(0.122 mL, 0.87mmol)。在室温再搅拌 18h, 将反应物用水(10 mL)稀释, 用二氯甲烷(2 x 10 mL)萃取。干燥有机溶液(Na₂SO₄), 真空除去溶剂。SPE 纯化(二氧化硅, 10g), 用 49:1-19:1 环己烷:EtOAc 洗脱得到淡黄色油状标题化合物(0.182 g)。

LC/MS: m/z 550.3 [M+H]⁺, R_t 4.2 min

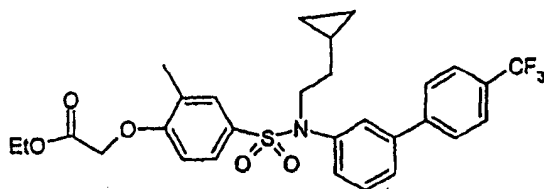
中间体 38: [2-甲基-4-({戊基[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}磺酰基)苯氧基]乙酸乙酯



在氮气氛、室温下, N-戊基-N-[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]胺(70.6 mg, 0.23mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中加入[4-(氯磺酰基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(101 mg, 0.35mmol)和三乙胺(96 μ L, 0.69mmol)。将所得混合物在室温搅拌 24 h。将反应混合物用二氯甲烷(15 mL)和水(10 mL)萃取。让有机溶液通过疏水过滤器, 真空除去溶剂。SPE 纯化(5g 二氧化硅柱), 用 1:49-1:19 EtOAc:环己烷洗脱得到白色结晶固体标题化合物(76 mg)。

LC/MS: m/z 564.4 $[M+H]^+$ R_t 4.3 min.

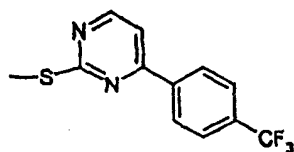
中间体 39: [4-((2-环丙基乙基)[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基)磺酰基]-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯



在氮气氛、室温下, N-(2-环丙基乙基)-N-[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]胺(155 mg, 0.51mmol)的无水二氯甲烷(10 mL)溶液中加入[4-(氯磺酰基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(223 mg, 0.76mmol)和三乙胺(0.213 mL, 1.53mmol)。将所得混合物在室温搅拌 40 h。将反应混合物用水(15 mL)稀释, 用二氯甲烷(30 mL)萃取。让有机溶液通过疏水过滤器, 真空除去溶剂。Biotage™色谱法提纯(40 g 二氧化硅柱), 用 1:19-1:9 EtOAc:环己烷洗脱得到白色结晶固体标题化合物(156 mg)。

LC/MS: m/z 561.8 $[M+H]^+$ R_t 4.3 min.

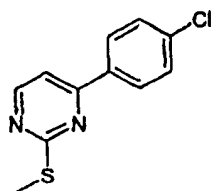
中间体 40: 2-(甲硫基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶



4-氯-2-甲硫基嘧啶(2.17 mL, 18.7mmol)的二甲氧基乙烷(140 mL)和水(70 mL)溶液中加入碳酸钠(5.15 g, 48.5mmol)、4-三氟甲基苯基硼酸和四(三苯基膦)钯(0)(0.43 g)。将所得混合物在氮气氛下回流加热 18 h, 然后冷却至室温, 真空除去二甲氧基乙烷。残余物用水(30 mL)稀释, 用二氯甲烷(2 x 100 mL)萃取。干燥有机溶液(MgSO₄), 真空除去溶剂。Biotage™色谱法提纯(二氧化硅, 90 g), 用 19:1 环己烷:EtOAc 洗脱获得淡黄色固体标题化合物(4.47 g)。

LC/MS: m/z 471.0 [M+H]⁺, R_t 3.7 min.

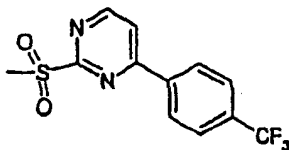
中间体 41: 4-(4-氯苯基)-2-(甲硫基)嘧啶



在氮气氛下, 将 4-氯-2-(甲硫基)嘧啶(3 g, 18.7 mmol)、4-氯-苯基硼酸(3.5 g, 22.3mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(0.43 g, 0.37mmol)、碳酸钠(5.15 g, 48.5mmol)在 1,2-二甲氧基乙烷(140 mL)和水(70 mL)中的混合物在 90℃加热 20 h。真空浓缩冷却的反应混合物, 用水(50 mL)稀释, 用二氯甲烷(2 x100ml)萃取, 用硫酸钠干燥, 真空除去溶剂。Biotage™色谱法提纯(二氧化硅, 90 g), 用 10:1-2:1 环己烷:EtOAc 洗脱得到白色固体标题化合物(3.98g)。

LC/MS: m/z 237 [M+H]⁺, R_t 3.56min.

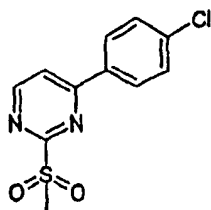
中间体 42: 2-(甲基磺酰基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶



在 0℃, 向 2-(甲磺基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶(2.24g, 8.4mmol) 的甲醇(85 mL)和水(85 mL)悬浮液加入过硫酸氢钾制剂(15.25 g, 24.8mmol)。在 0℃ 搅拌反应物 1 h, 然后在室温搅拌 18 h。将反应混合物用水(200 mL)稀释, 用氯仿(2 x 250 mL)萃取。干燥有机溶液 (Na₂SO₄), 过滤, 蒸发得到白色固体标题化合物(2.235 g)。

LC/MS: m/z 302.8 [M+H]⁺, R_t 3.1 min

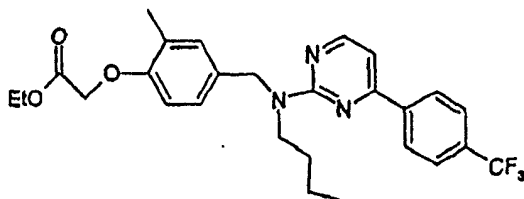
中间体 43: 4-(4-氯苯基)-2-(甲磺酰基)嘧啶



在氮气氛、4℃下, 4-(4-氯苯基)-2-(甲磺基)嘧啶(3g, 12.71 mmol) 的甲醇(125 mL)和水(125 mL)溶液用过硫酸氢钾制剂(23.44g, 38.13mmol)处理, 搅拌, 让其升至室温 18 h。将反应混合物用水(220 mL) 稀释, 用三氯甲烷(250 mL)萃取, 用硫酸钠干燥, 真空除去溶剂得到 黄色固体标题化合物(3.36 g)。

LC/MS: m/z 269 [M+H]⁺, R_t 2.82min。

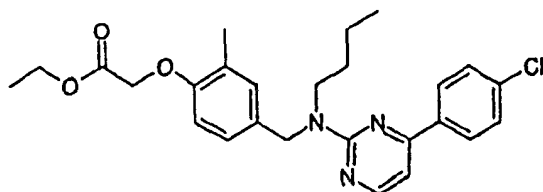
中间体 44: {4-[(丁基{4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-基}氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯



将 2-(甲基磺酰基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶(0.3 g, 1 mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.18 mL, 1mmol)和{4-[(丁基氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯(0.424 g, 1.53mmol)混合物在 100℃ 于封闭反应小瓶中加热 18 h。将残余物溶于二氯甲烷, Biotage™ 色谱法提纯(二氧化硅, 40g), 用 3:97 EtOAc:环己烷洗脱得到淡黄色油状标题化合物(110 mg)。

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.94 (3H, t, J 7 Hz), 1.28 (3H, t, J 7 Hz), 1.37 (2H, m), 1.64 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.63 (2H, t, J 7.5 Hz), 4.25 (2H, q, J 7 Hz), 4.61 (2H, s), 4.88 (2H, s), 6.63 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.94 (1H, d, J 5.5 Hz), 7.04 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.09 (1H, s), 7.70 (2H, d, J 8 Hz), 8.13 (2H, br d, J 8 Hz), 8.42 (1H, d, J 5.5 Hz)。

中间体 45: [4-((丁基[4-(4-氯苯基)嘧啶-2-基]氨基)甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯



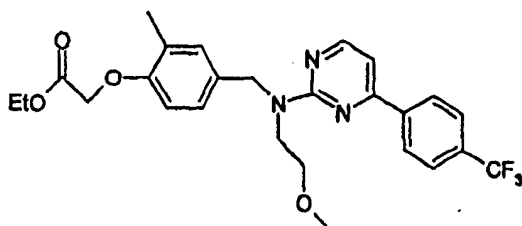
{4-[(丁基氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯(686 mg, 2.46mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(285 μL, 1.64mmol)的混合物中加入 4-(4-氯苯基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶(439 mg, 1.64mmol), 将所得混合物在 100℃ 于反应小瓶中加热 16 h。然后将冷却的反应混合物用 N,N-二异丙基乙胺(285 μL, 1.64mmol)处理, 在反应小瓶中于 100℃ 再加热 16 h。冷却的反应混合物用二氯甲烷(30 mL)稀释, 用水(20 mL)洗涤, 水溶液用二氯甲烷(30 mL)萃取, 合并二氯甲烷萃取液, 真空除去溶剂。Biotage™ 色谱法提纯(二氧化硅, 90g), 用 10:1 环己烷:EtOAc 洗脱获得无色树脂状标题化合物(178mg)。

¹H NMR (400MHz; CDCl₃) δ: 0.95 (3H, t, J 7.5Hz), 1.3 (3H, t, J 7 Hz), 1.37 (2H, m), 1.64 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.63 (2H, t,

J 7.5 Hz), 4.26 (2H, q, J 7 Hz), 4.62 (2H, s), 4.89 (2H, s), 6.64 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.90 (1H, d, J 5 Hz), 7.03-7.13 (2H, m), 7.43 (2H, d, J 8.0 Hz), 8.00 (2H, d, J 8.0 Hz), 8.39 (1 H, d, J 5 Hz).

LC/MS: m/z 468 $[M+H]^+$, R_t 4.34min

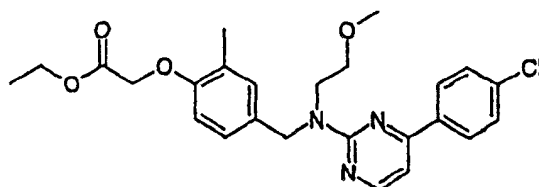
中间体 46: {4-[(2-甲氧基乙基){4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-基}氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯



将 2-(甲基磺酰基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶(0.2 g, 0.66mmol), N,N-二异丙基乙胺(0.11 mL, 0.66mmol)和(4-[(2-甲氧基乙基)氨基)甲基]-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯(0.28g, 0.99mmol)混合物在封闭反应小瓶中于 100℃加热 20 h。让反应混合物冷却至室温, 将残余物溶于二氯甲烷(30 mL), 有机萃取液用水(20 mL)洗涤, 通过疏水过滤器, 然后真空浓缩。Biotage™色谱法提纯(二氧化硅, 90g), 用 1:9 EtOAc: 环己烷洗脱得到淡黄色油状标题化合物(0.08 g)。

LC/MS: m/z 503.8 $[M+H]^+$, R_t 4.1 min.

中间体 47: (4-[[[4-(4-氯苯基)嘧啶-2-基](2-甲氧基乙基)氨基]甲基]-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯



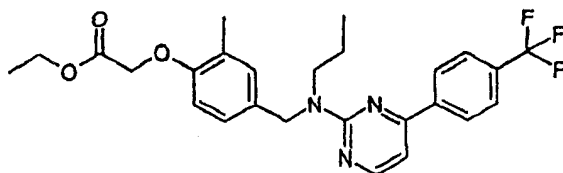
用(4-[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基)-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯按照中间体 45 的合成方法制备。Biotage™色谱法提纯(二氧化硅, 90 g), 用 100:15-100:25 环己烷:EtOAc 洗脱得到无色树脂状标题化合物(165

mg).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz; CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, J 7 Hz), 2.26 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.63 (2H, t, J 5.5 Hz), 3.83 (2H, t, J 5.5 Hz), 4.25 (2H, q, J 7 Hz), 4.6 (2H, s), 4.96 (2H, s), 6.63 (1H, d, J 8 Hz), 6.92 (1H, d, J 5 Hz), 7.06 (1H, d, J 8 Hz), 7.11 (1H, s), 7.42 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.98 (2H, d, J 8.5 Hz), 8.39 (1H, d, 5Hz).

LC/MS: m/z 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 3.98min

中间体 48: {2-甲基-4-[(丙基{4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-基}氨基)甲基]苯氧基}乙酸乙酯

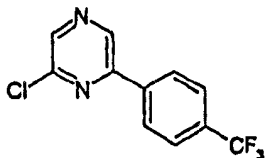


{2-甲基-4-[(丙基氨基)甲基]苯氧基}乙酸乙酯(652 mg, 2.46mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(570 μL , 3.28mmol)混合物中加入 2-(甲基磺酰基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶(495 mg, 1.64mmol), 将所得混合物在反应小瓶中于 100°C 加热 16 h。冷却的反应混合物用二氯甲烷(30 mL)稀释, 用水(20 mL)洗涤, 水溶液用二氯甲烷(30 mL)萃取, 合并二氯甲烷萃取液, 真空除去溶剂。Biotage™ 色谱法提纯(二氧化硅, 90 g), 用环己烷:EtOAc 10:1 洗脱得到无色树胶状标题化合物(139 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz; CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.30 (3H, t, J 7 Hz), 1.69 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.61 (2H, t, J 7.5 Hz), 4.26 (2H, q, J 7 Hz), 4.62 (2H, s), 4.9 (2H, s), 6.65 (1H, d, J 8 Hz), 6.95 (1H, d, J 5 Hz), 7.06 (1H, d, J 8 Hz), 7.11 (1H, s), 7.72 (2H, d, J 8 Hz), 8.145 (2H, d, J 8 Hz), 8.44 (1H, d, J 5 Hz).

LC/MS: m/z 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 4.24min.

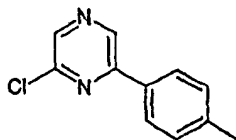
中间体 49: 2-氯-6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪



在氮气氛围下, 2,6-二氯吡嗪(0.5 g, 3.36mmol)、碳酸钠(0.925 g, 8.73mmol)和4-三氟甲基苯基硼酸(0.638 g, 3.36mmol)在二甲氧基乙烷(15 mL)和水(7.5 mL)的混合物中加入四(三苯基膦)钯(0)(0.078 g)。在氮气氛围下, 将所得混合物回流加热 5 h, 然后在室温搅拌过夜。将反应物用水(50 mL)稀释, 用氯仿(2 x 75 mL)萃取。干燥有机溶液(MgSO₄), 真空除去溶剂。Biotage™色谱法提纯(二氧化硅, 90 g, 10:1-6:1 环己烷:EtOAc)得到白色固体标题化合物(0.317 g)。

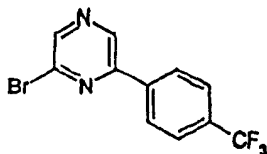
¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 7.78 (2H, d, J 8 Hz), 8.16 (2H, d, J 8 Hz), 8.61 (1H, s), 8.98(1 H, s)。

中间体 50: 2-氯-6-(4-甲基苯基)吡嗪



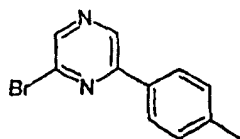
在氮气氛围下, 向 2,6-二氯吡嗪(3 g, 20mmol)、碳酸钠(5.55 g, 52mmol)和 4-甲基苯基硼酸(2.74 g 20mmol)在二甲氧基乙烷(90 mL)和水(45 mL)的混合物中加入四(三苯基膦)钯(0)(0.46g)。在氮气氛围下, 将所得混合物回流加热 18 h。冷却至室温后, 将反应物用水(100 mL)稀释, 用氯仿(2 x 150 mL)萃取。干燥有机溶液(MgSO₄), 真空除去溶剂。Biotage™色谱法提纯(二氧化硅, 90g, 9:1 环己烷:EtOAc)得到白色固体标题化合物(2.3g)。

LC/MS: m/z 205.1 [M+H]⁺, R_t 3.4 min.

中间体 51: 2-溴-6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪

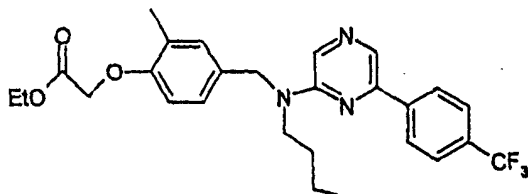
在装有 2-溴-6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪(0.8 g, 3.1mmol)的烧瓶中加入三溴化磷(20 mL), 在氮气氛下将混合物回流加热 6 h。将反应混合物冷却至室温, 然后小心倾入冰冷的水(400 mL)中, 用氨水溶液将所得混合物调节至 pH 6-7, 用乙醚(3 x 250 mL)萃取。干燥有机溶液(MgSO₄), 真空除去溶剂得到淡黄色结晶固体标题化合物(0.97 g)。

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 7.78 (2H, d, J 8 Hz), 8.15 (2H, J 8 Hz), 8.69 (1H, s), 8.99(1H, s)。

中间体 52: 2-溴-6-(4-甲基苯基)吡嗪

在装有 2-溴-6-(4-甲基苯基)吡嗪(2.5 g, 12.3mmol)的烧瓶中加入三溴化磷(20 mL), 在氮气氛下将混合物回流加热 6 h。将反应混合物冷却至室温, 然后小心倾入冰冷的水(600 mL)中。用氨水溶液将所得溶液调节至 pH 6-7, 用 Et₂O (2 x 250 mL)萃取。干燥有机溶液(MgSO₄), 真空除去溶剂得到白色固体标题化合物(2.32 g)。

LC/MS: m/z 249.0, 251.0 [M+H]⁺, R_t 3.4 min。

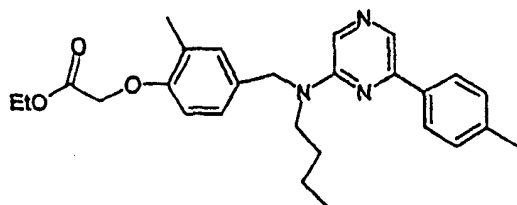
中间体 53: {4-[(丁基{6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-基}氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯

将 2-溴-6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪(0.5 g, 1.6mmol)、N,N-二异丙

基乙胺(0.29 mL, 1.6mmol)和{4-[(丁基氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯(0.5 g, 1.8mmol)的混合物在封闭反应小瓶中于 100℃加热 18 h。让反应混合物冷却至室温, 残余物溶于二氯甲烷(130 mL), 有机萃取液用水(30 mL)洗涤, 通过疏水过滤器, 真空浓缩。Biotage™色谱法提纯(二氧化硅, 90 g), 用 1:19-1:4 EtOAc:环己烷洗脱得到淡黄色油状标题化合物(0.15 g)。

LC/MS: m/z 501.8 $[M+H]^+$, R_t 4.3 min.

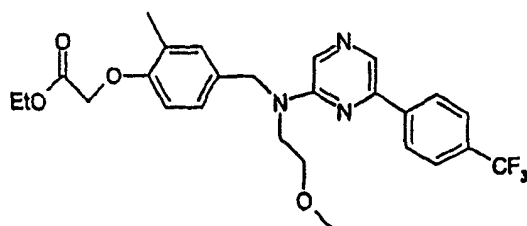
中间体 54: [4-({丁基[6-(4-甲基苯基)吡嗪-2-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯



将 2-溴-6-(4-甲基苯基)吡嗪 (0.25 g, 1mmol), N,N-二异丙基乙胺(0.35 mL, 2mmol)和{4-[(丁基氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯(0.42 g, 1.5 mmol)的混合物在封闭反应小瓶中于 100℃加热 18 h。让反应混合物冷却至室温, 残余物溶于二氯甲烷(30 mL), 有机萃取液用水(15 mL)洗涤, 通过疏水过滤器, 然后真空浓缩。Biotage™色谱法提纯(二氧化硅, 40 g), 用 1:19-1:4 EtOAc:环己烷洗脱得到淡黄色油状标题化合物(37 mg)。

LC/MS: m/z 448.2 $[M+H]^+$, R_t 4.1 min.

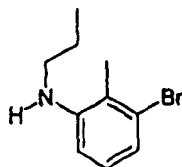
中间体 55: {4-[(2-甲氧基乙基){6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯



将 2-溴-6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪 (0.5 g, 1.65mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.29 mL, 1.65mmol)和 (4-[[[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基]-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(0.7 g, 2.47mmol)的混合物在封闭反应小瓶中于 100℃加热 20 h。让反应混合物冷却至室温，残余物用水(40 mL)稀释，用二氯甲烷(2x40 mL)萃取。使有机萃取液通过疏水过滤器，真空浓缩。Biotage™色谱法提纯(二氧化硅, 90 g)，用 1:19-1:4 EtOAc:环己烷洗脱得到淡黄色油状标题化合物(0.16 g)。

LC/MS: m/z 503.8 $[M+H]^+$, R_t 4.0 min。

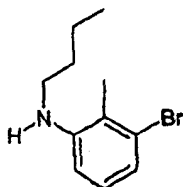
中间体 56: 3-溴-2-甲基-N-丙基苯胺



含 3A 分子筛的 3-溴-2-甲基苯胺(1.5 g, 8.06mmol)的无水二氯甲烷溶液中加入丙醛(580μL, 8.06mmol)，在氮气氛、室温下，搅拌所得混合物 20 min。加入乙酸(56μL, 8.06mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(4.78 g, 22.56mmol)，在氮气氛、室温下，搅拌所得混合物 16 h。分批加入饱和碳酸氢钠(60 mL)，搅拌所得混合物 0.5 h，用二氯甲烷(2 x 100 mL)萃取。干燥有机溶液(Na_2SO_4)，真空除去溶剂得到黄色油状标题化合物(1.8 g)。

LC/MS: m/z 230 $[M+H]^+$, R_t 3.64 min

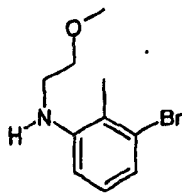
中间体 57: 3-溴-N-丁基-2-甲基苯胺



用丁醛和 3-溴-2-甲基苯胺按照中间体 56 的方法制备。

LC/MS: m/z 244 $[M+H]^+$, R_t 3.82 min

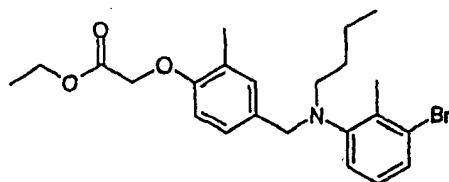
中间体 58: 3-溴-N-(2-甲氧基乙基)-2-甲基苯胺



将 1,1,2-三甲氧基乙烷(2.07mL, 16.07mmol)的 0.5M HCl (32 mL) 溶液在 100℃加热 2 h。冷却的混合物用二氯甲烷(30 mL)萃取, 干燥有机溶液(3A 分子筛)。加入 3-溴-2-甲基苯胺, 将所得溶液在氮气氛下搅拌 20 min。加入乙酸(461μL, 8.05mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(4.78g, 22.56mmol), 在氮气氛、室温下, 搅拌反应混合物 16 h。分批加入饱和碳酸氢钠(60 mL), 搅拌所得混合物 0.5 h, 用二氯甲烷(2 x 100 mL)萃取。干燥有机溶液(Na_2SO_4), 真空除去溶剂。SPE 纯化(二氧化硅, 2 x 20g), 用 100:2-100:5 环己烷:EtOAc 洗脱得到黄色油状标题化合物(687mg)。

LC/MS: m/z 246 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 3.27 min。

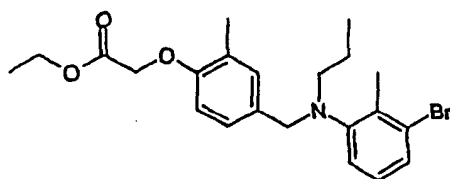
中间体 59: (4-[(3-溴-2-甲基苯基)(丁基)氨基]甲基)-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯



3-溴-N-丁基-2-甲基苯胺(700 mg, 2.89mmol)的无水乙腈(75 mL)溶液中加入[4-(溴甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(830 mg, 2.89mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(331μL, 1.9mmol)。将所得混合物在 80℃加热 3 h。冷却反应混合物, 真空除去溶剂, 用水(50 mL)稀释, 用二氯甲烷(2 x 100 mL)萃取。干燥有机溶液(Na_2SO_4), 真空除去溶剂。SPE(二氧化硅, 20 g)纯化, 用 100:2-100:5 环己烷:EtOAc 洗脱得到无色油状标题化合物(749 mg)。

LC/MS: m/z 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 4.32 min。

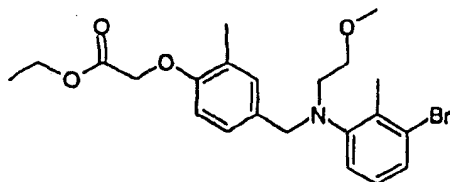
中间体 60: (4-[(3-溴-2-甲基苯基)(丙基)氨基]甲基)-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯



用 3-溴-2-甲基-N-丙基苯胺按照中间体 59 的方法制备。

LC/MS: m/z 436 $[M+H]^+$, R_t 4.24 min.

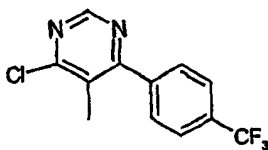
中间体 61: (4-[(3-溴-2-甲基苯基)(2-甲氧基乙基)氨基]甲基)-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯



用 3-溴-N-(2-甲氧基乙基)-2-甲基苯胺按照中间体 59 的方法制备。

LC/MS: m/z 452 $[M+H]^+$, R_t 3.92 min.

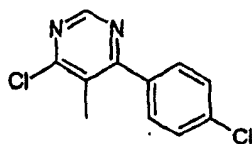
中间体 62: 4-氯-5-甲基-6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶



4,6-二氯-5-甲基嘧啶(1 g, 6.13mmol)的二甲氧基乙烷(28 mL)和水(14 mL)溶液中加入碳酸钠(1.69 g, 16.0mmol)、4-三氟甲苯基硼酸(1.165 g, 6.13mmol)和四(三苯基磷)钨(0)(0.14 g)。将所得混合物在氮气氛围下回流加热 18 h, 让反应混合物冷却至室温, 用水(100 mL)稀释, 然后用三氯甲烷(2 x 100 mL)萃取。有机溶液用疏水过滤器分离, 真空除去溶剂。Biotage™色谱法提纯(二氧化硅, 90 g), 用 19:1 环己烷:EtOAc 洗脱得到白色固体标题化合物(1.1 g)。

LC/MS: m/z 273.1 $[M+H]^+$, R_t 3.3 min.

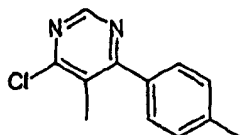
中间体 63: 4-氯-6-(4-氯苯基)-5-甲基嘧啶



用 4-氯苯基硼酸和 4,6-二氯-5-甲基嘧啶按照中间体 62 的方法制备。

LC/MS: m/z 239.1 $[M+H]^+$, R_t 3.2 min.

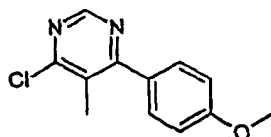
中间体 64: 4-氯-5-甲基-6-(4-甲基苯基)嘧啶



用 4-甲基苯基硼酸和 4,6-二氯-5-甲基嘧啶按照中间体 62 的方法制备。

LC/MS: m/z 219.1 $[M+H]^+$, R_t 3.2 min.

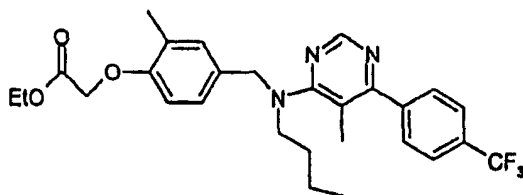
中间体 65: 4-氯-6-(4-甲氧基苯基)-5-甲基嘧啶



用 4-甲氧基苯基硼酸(0.93 g, 6.13mmol)和 4,6-二氯-5-甲基嘧啶按照中间体 62 的方法制备。

LC/MS: m/z 235.1 $[M+H]^+$, R_t 3.0 min.

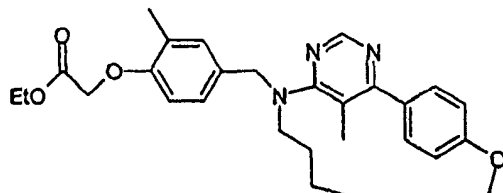
中间体 66: {4-[(丁基{5-甲基-6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基}氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯



将 4-氯-5-甲基-6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶(0.229 g, 0.84mmol), N,N-二异丙基乙胺(0.293 mL, 1.68mmol)和{4-[(丁基氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯(0.35 g, 1.26mmol)的混合物在封闭反应小瓶中于 100℃加热 18 h。让反应混合物冷却至室温, 残余物溶于二氯甲烷(50 mL), 有机萃取液用水(20 mL)洗涤, 通过疏水过滤器, 然后真空浓缩。Biotage™色谱法提纯(二氧化硅, 90 g), 用1:19-1:9 EtOAc:环己烷洗脱得到无色油状标题化合物(0.19 g)。

LC/MS: m/z 516.2 $[M+H]^+$, R_t 3.9 min.

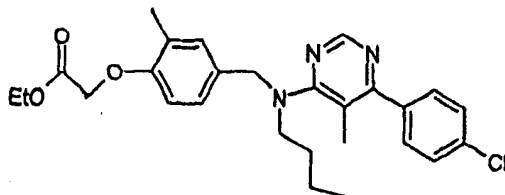
中间体 67: [4-({丁基[6-(4-甲氧基苯基)-5-甲基嘧啶-4-基]氨基)甲基]-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯



将 4-氯-6-(4-甲氧基苯基)-5-甲基嘧啶(0.164 g, 0.7mmol), 二异丙基乙胺(0.24 mL, 1.4mmol)和{4-[(丁基氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯(0.29 g, 1.05mmol)的混合物在封闭反应小瓶中于 100℃加热 18 h。让反应混合物冷却至室温。残余物溶于二氯甲烷(50 mL), 有机溶液用水(20 mL)洗涤, 通过疏水过滤器, 然后真空浓缩。Biotage™色谱法提纯(二氧化硅, 90 g), 用 3:17-1:4 EtOAc:环己烷洗脱得到淡黄色油状标题化合物(62 mg)。

LC/MS: m/z 478.3 $[M+H]^+$, R_t 3.2 min.

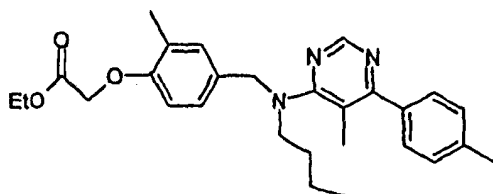
中间体 68: [4-({丁基[6-(4-氯苯基)-5-甲基嘧啶-4-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯



用 4-氯-6-(4-氯苯基)-5-甲基嘧啶和{4-[(丁基氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯按照中间体 67 的方法制备。

LC/MS: m/z 482.2 $[M+H]^+$, R_t 3.7 min.

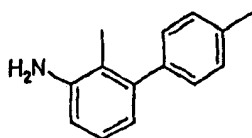
中间体 69: [4-({丁基[5-甲基-6-(4-甲基苯基)嘧啶-4-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯



用 4-氯-5-甲基-6-(4-甲基苯基)嘧啶和{4-[(丁基氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯按照中间体 67 的方法制备。

LC/MS: m/z 462.3 $[M+H]^+$, R_t 3.4 min.

中间体 70: 2,4'-二甲基-1,1'-联苯基-3-基胺

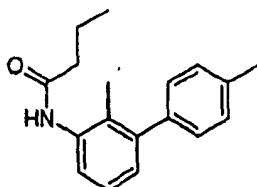


3-溴-2-甲基苯胺(15 g, 0.0806 mol)的 1,2-二甲氧基乙烷(330 ml)和水(165 ml)溶液中加入 4-甲基苯基硼酸(12.05 g, 0.0886 mol)和碳酸钠(22.2 g, 0.2095mol)。装置中通入氮气，然后加入四(三苯基膦)钯(0)(1.86 g, 1.61mmol)。将所得混合物在 90℃加热，在氮气氛下搅拌 22 h，然后冷却至室温，真空除去溶剂。残余物在 EtOAc (2 x 400ml)和水(400ml)间分配。干燥有机溶液(Na_2SO_4)，真空除去溶剂。Biotage™

色谱法提纯(4 x 90 g Si 柱), 用 9:1-8:1 EtOAc:环己烷洗脱得到黄色油状标题化合物(14.78 g)。

LC/MS: m/z 198 $[M+H]^+$, R_t 3.22 min

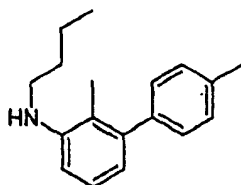
中间体 71: N-(2,4'-二甲基-1,1'-联苯基-3-基)丁酰胺



在 0℃、氮气氛下, 2,4'-二甲基-1,1'-联苯基-3-基胺(20 g, 0.1015 mol)的无水二氯甲烷(250ml)溶液中加入三乙胺(28.29ml, 0.203mol)。在 0.5 h 内滴加丁酰氯(11.07ml, 0.1066 mol), 滴加速率应确保反应混合物温度低于 10℃。然后在氮气氛下, 将反应混合物在室温搅拌 2 h, 用二氯甲烷(200ml)稀释, 用水(400ml)、饱和碳酸氢钠(400ml)和饱和氯化钠(400ml)洗涤。干燥有机溶液(Na_2SO_4), 真空除去溶剂得到乳状固体。所述固体中加入环己烷(400ml), 将混合物搅拌 2 h, 过滤。将固体残余物溶于二氯甲烷, 真空除去溶剂得到乳状固体标题化合物(25g)。

LC/MS: m/z 268 $[M+H]^+$, R_t 3.37 min

中间体 72: N-丁基-N-(2,4'-二甲基-1,1'-联苯基-3-基)胺

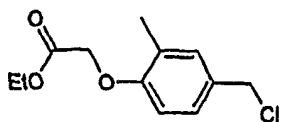


在氮气氛下, N-(2,4'-二甲基-1,1'-联苯基-3-基)丁酰胺(15 g, 0.056 mol)的无水四氢呋喃(500ml)溶液中滴加氢化锂铝(1 M 乙醚溶液; 112 ml)。将所得混合物在 75℃加热 5.5 h, 然后冷却至室温 16 h。反应混合物中滴加湿乙醚(50ml), 然后滴加 2M NaOH (50ml)和水(50ml)。过滤混合物, 固体残余物用乙醚洗涤, 干燥滤液(Na_2SO_4), 真空除去溶

剂。残余物在二氯甲烷(400 ml)和水(20ml)间分配。二氯甲烷层用硫酸钠干燥，真空除去溶剂得到黄色油状标题化合物(13.12 g)。

LC/MS: m/z 254 $[M+H]^+$, R_t 4.07 min

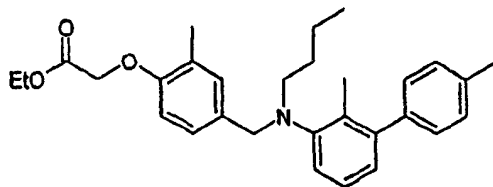
中间体 73: [4-(氯甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯



将乙基[4-(羟甲基)-2-甲基苯酚] (54.1 g, 0.241 mol)溶于无水 DCM (540 mL)，在氮气氛围下冷却至 -6°C 。然后在 15min 内加入三乙胺(67 mL, 0.48 mol)。然后在 40 min 内加入甲磺酰氯(28 mL, 0.362 mol)，保持反应温度低于 5°C 。加入完毕后，在 0°C 搅拌混合物 30mins，然后升至室温，搅拌过夜。加入水(22 mL)猝灭反应物。反应混合物用水(370 mL)洗涤，水溶液用 DCM (370 mL)萃取。用硫酸钠干燥合并的有机萃取液，真空浓缩得到油状标题化合物，在 $+5^{\circ}\text{C}$ 贮存后形成低熔点的橙色固体(52.05 g)。

^1H NMR(400MHz; CDCl_3) δ : 1.3 (3H, t, J 7 Hz), 2.29 (3H, s), 4.27 (2H, q, J 7 Hz), 4.54 (2H, s), 4.64 (2H, s), 6.66 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.15 (1H, dd, J 8.5Hz, 2.5 Hz) 7.20 (1H, d, J 2.5 Hz)。

中间体 74: (4-[[丁基(2,4'-二甲基-1,1'-联苯基-3-基)氨基]甲基]-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯

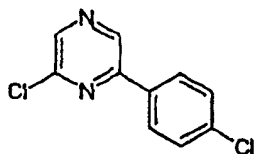


将[4-(氯甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(35.9g, 0.148 mols)溶于无水乙腈(285 mL)。一次性加入碘化钠(20.1 g, 0.135 mol 1 eq)，搅拌混合物 5 min。在 10min 内加入 N-丁基-N-(2,4'-二甲基-1,1'-联苯基-3-基)胺(34 g, 0.135 mol)和二异丙基乙胺(23.5 mL, 0.135 mol)的无水

乙腈(285 mL)溶液, 加入期间冷却反应物, 使反应温度保持在约 16 °C。真空浓缩反应物, 所得橙色油状物在 DCM (700 mL)和水(700 mL)间分配。水溶液用 DCM (500mL)萃取, 合并的有机萃取液小心地用盐水(300mL)洗涤。在干燥(Na_2SO_4)后, 真空浓缩混合物得到深橙色油状物。用快速色谱法提纯(2 kg 二氧化硅柱), 用 1:1-0:1 环己烷:DCM 洗脱得到黄色油状标题化合物(48.8 g)。

LC/MS: m/z 460.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 4.42 min

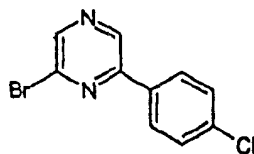
中间体 75: 2-氯-6-(4-氯苯基)吡嗪



在氮气氛围下, 2,6-二氯吡嗪 (3 g, 20mmol), 碳酸钠(5.5 g, 52mmol)和 4-氯苯基硼酸(3.79 g, 3.36mmol)的二甲氧基乙烷(140 mL)和水(70 mL)的混合物中加入四(三苯基膦)钯(0)(0.46 g)。将所得混合物在氮气氛围下回流加热 18 h。让反应混合物冷却至室温, 用水(150 mL)稀释, 用二氯甲烷(2 x 200 mL)萃取。让有机溶液通过疏水过滤器, 真空除去溶剂。Biotage™纯化(Si, 90 g, 9:1 环己烷:EtOAc)得到白色固体标题化合物(2.33 g)。

LC/MS: m/z 225.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 3.45 min

中间体 76: 2-溴-6-(4-氯苯基)吡嗪

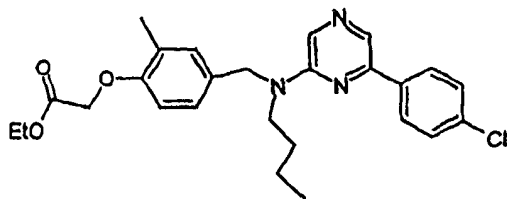


在装有 2-氯-6-(4-氯苯基)吡嗪 (2.35 g, 10.4mmol)的烧瓶中加入三溴化磷(17 mL), 在氮气氛围下将混合物回流加热 6 h。将反应混合物冷却至室温, 然后小心倾入冰冷的水(600 mL)中, 用氨水溶液将所得混合物调节至 pH 6-7, 用乙醚(2 x 250 mL)萃取。干燥有机溶液

(MgSO₄), 真空除去溶剂。反应还未完全, 因此残余物中加入三溴化磷(17 mL), 在氮气氛下再回流加热 5 h。按照前面方法逐步处理得到淡黄色固体标题化合物(0.97 g)。

LC/MS: m/z 270 [M+H]⁺, R_t 3.53 min

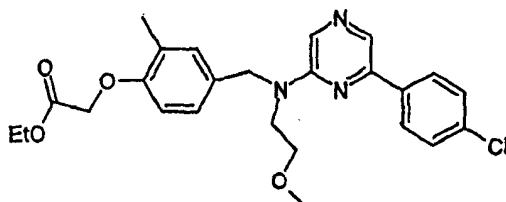
中间体 77: [4-({丁基[6-(4-氯苯基)吡嗪-2-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯



2-溴-6-(4-氯苯基)吡嗪(0.27 g, 1mmol), N,N-二异丙基乙胺(0.18 mL, 1mmol)和{4-[(丁基氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯(0.42 g, 1.5mmol)的混合物在封闭反应小瓶中于 100℃加热 18 h。让反应混合物冷却至室温, 将残余物溶于CH₂Cl₂ (50 mL), 有机萃取液用水(15 mL)洗涤, 通过疏水过滤器, 然后真空浓缩。Biotage™色谱法提纯(Si, 40 g), 用 1:9-1:1.5 EtOAc:环己烷洗脱得到淡黄色油状标题化合物 78 mg。

LC/MS: m/z 468 [M+H]⁺, R_t 4.2 min。

中间体 78: [4-({[6-(4-氯苯基)吡嗪-2-基][2-(甲氧基)乙基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯

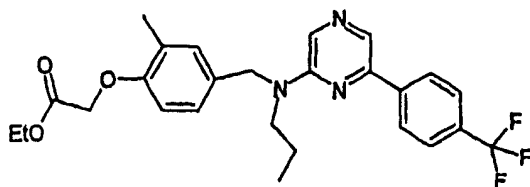


使用(4-{{[2-(甲氧基乙基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯(0.42 g, 1.5mmol)以及中间体 77 的合成方法制备。Biotage™色谱法提纯(Si, 40 g), 用 1:4-1:1 EtOAc:环己烷洗脱得到淡黄色油状标题化

合物(81 mg)。

LC/MS: m/z 470 $[M+H]^+$, R_t 3.8 min.

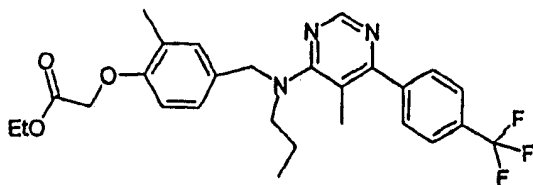
中间体 79: {2-甲基-4-[(丙基{6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-基}氨基)甲基]苯氧基}乙酸乙酯



使用 2-氯-6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪(0.303g, 1mmol)和{2-甲基-4-[(丙基氨基)甲基]苯氧基}乙酸乙酯(0.4 g, 1.5mmol)以及中间体 77 的合成方法制备。Biotage™色谱法提纯(Si, 40 g), 用 9:1-7:3 环己烷:EtOAc 洗脱得到淡黄色油状标题化合物(56mg)。

LC/MS: m/z 488 $[M+H]^+$, R_t 4.1 min

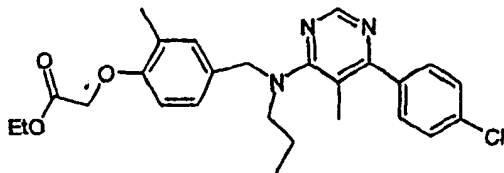
中间体 80: (2-甲基-4-[[{5-甲基-6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基}(丙基)氨基]甲基]苯氧基)乙酸乙酯



{2-甲基-4-[(丙基氨基)甲基]苯氧基}乙酸乙酯(0.279g, 1.05mmol), N,N-二异丙基乙胺(0.24 mL, 1.4mmol)和 4-氯-5-甲基-6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶(0.191 g, 0.7mmol)混合物在封闭反应小瓶中于 100℃加热 18 h。此后, 让反应小瓶冷却至室温, 残余物溶于二氯甲烷(50 mL), 用水(20 mL)洗涤。用疏水过滤器分离有机萃取液, 蒸发。Biotage™色谱法提纯(Si, 40 g), 用 9:1 环己烷:EtOAc 洗脱得到淡黄色油状标题化合物(159 mg)。

LC/MS: m/z 502.2 $[M+H]^+$, R_t 3.8 min.

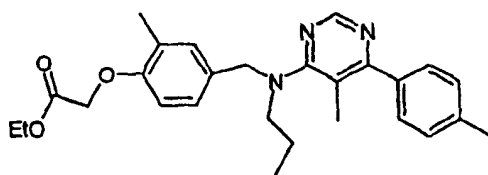
中间体 81: (4-[[[6-(4-氯苯基)-5-甲基嘧啶-4-基](丙基)氨基]甲基]-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯



用 4-氯-6-(4-氯苯基)-5-甲基嘧啶(167 mg, 0.7mmol)以及中间体 80 的合成方法制备。Biotage™色谱法提纯(Si, 40 g), 用 9:1 环己烷:EtOAc 洗脱得到淡黄色油状标题化合物(116 mg)。

LC/MS: m/z 468.1 $[M+H]^+$, R_t 3.6 min

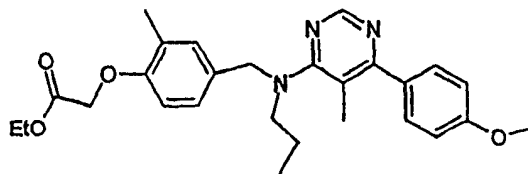
中间体 82: (2-甲基-4-[[[5-甲基-6-(4-甲基苯基)嘧啶-4-基](丙基)氨基]甲基]苯氧基)乙酸乙酯



用 4-氯-5-甲基-6-(4-甲基苯基)嘧啶(153 mg, 0.7mmol)和中间体 80 的合成方法。Biotage™色谱法提纯(Si, 40 g), 用 9:1 环己烷:EtOAc 洗脱得到淡黄色油状标题化合物(80 mg)。

LC/MS: m/z 448.2 $[M+H]^+$, R_t 3.2 min

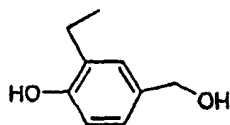
中间体 83: (2-甲基-4-[[[5-甲基-6-[4-(甲氧基)苯基]嘧啶-4-基](丙基)氨基]甲基]苯氧基)乙酸乙酯



用 4-氯-6-(4-甲氧基苯基)-5-甲基嘧啶(164 mg, 0.7mmol)和中间体 80 的合成方法制备。Biotage™色谱法提纯(Si, 40 g), 用 4:1 环己烷:EtOAc 洗脱得到淡黄色油状标题化合物(60 mg)。

LC/MS: m/z 464.2 $[M+H]^+$, R_t 3.1 min

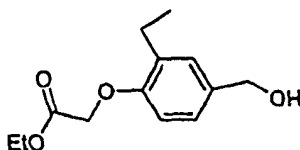
中间体 84: 2-乙基-4-(羟甲基)苯酚



在 0℃、氮气氛围下，3-乙基-4-羟基苯甲醛(4.7 g, 26mmol)的无水 THF (150 mL) 溶液中滴加 1 M $LiAlH_4$ 的 Et_2O 溶液(52 mL, 52.2mmol)。将所得混合物在 0℃ 搅拌 2 h，然后小心加入水猝灭，搅拌 15 min。使反应混合物吸附在二氧化硅上，装载于二氧化硅垫，将其用 EtOAc 洗涤。收集 EtOAc 洗涤液，真空浓缩得到无色油状标题化合物(3.67 g)。

LC/MS: m/z 151.1 $[M-H]^-$, R_t 2.1 min.

中间体 85: [2-乙基-4-(羟甲基)苯氧基]乙酸乙酯

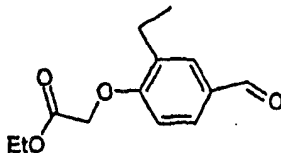


2-乙基-4-(羟甲基)苯酚 (3.67 g, 24.1mmol)的无水乙腈(125 mL)溶液中加入碳酸铯(8.65 g, 26.6mmol)，反应混合物中通入氮气，冷却至 0℃，然后加入溴代乙酸乙酯(2.68 mL, 24.1mmol)。让反应混合物逐步升至室温，搅拌 18 h。再加入溴代乙酸乙酯(0.26 mL, 2.4mmol)，继续搅拌 4 h。将反应混合物用水(100 mL)稀释，然后用 EtOAc (2 x 100 mL)萃取。干燥合并的有机萃取液($MgSO_4$)，过滤，蒸发。Biotage™ 色谱法提纯(二氧化硅, 90 g)，用 4:1 环己烷:EtOAc 洗脱，然后用 EtOAc 洗脱得到淡黄色树胶状标题化合物(3.54 g)。

1H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ : 1.23 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.29 (3H, t, J 7.5 Hz), 2.72 (2H, q, J 7.5 Hz), 4.26 (2H, q, J 7.5 Hz), 4.58-4.68 (4H, m), 6.69 (1 H, d, J 8.5 Hz), 7.13 (1 H, dd, J 8.5, 2 Hz), 7.19

(1H, d, J2Hz).

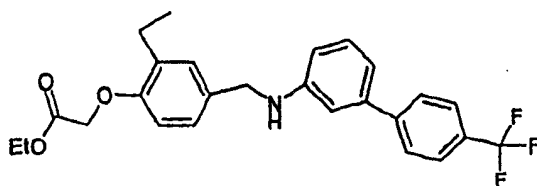
中间体 86: (2-乙基-4-甲酰基苯氧基)乙酸乙酯



[2-乙基-4-(羟甲基)苯氧基]乙酸乙酯(2.74 g, 11.5mmol)的氯仿(250 mL)溶液中加入二氧化锰(10 g, 11.5mmol)。将所得混合物在室温搅拌 18h。通过硅藻土垫过滤混合物, 然后真空浓缩得到淡黄色油状标题化合物(2.7 g)。

LC/MS: m/z 237.2[M+H]⁺, R_t 3.1 min.

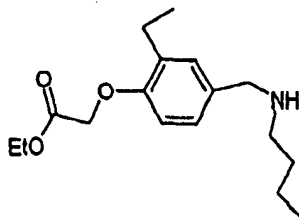
中间体 87: [2-乙基-4-({4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基}氨基)甲基]苯氧基]乙酸乙酯



(2-乙基-4-甲酰基苯氧基)乙酸乙酯(0.3 g, 1.27mmol)的无水二氯甲烷(12 mL)溶液中加入 4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯-3-基胺(0.3 g, 1.27mmol)。将所得溶液在室温、氮气氛下搅拌 15 min, 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.376 g, 1.77mmol)和冰醋酸(0.0725 mL, 1.27mmol)。在室温、氮气氛下搅拌 20 h 后, 滴加饱和 NaHCO₃ 水溶液(40 mL), 搅拌混合物 20 min。然后将混合物用二氯甲烷(2 x 50 mL)萃取, 有机萃取液用疏水过滤器分离, 真空浓缩。Biotage™ 色谱法提纯(二氧化硅, 40 g), 用 9:1 环己烷:EtOAc 洗脱得到淡黄色结晶固体标题化合物(0.47 g)。

LC/MS: m/z 458.2 [M+H]⁺, R_t 4.1 min.

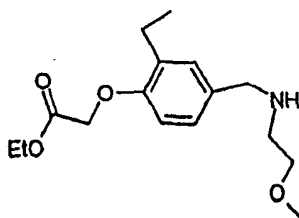
中间体 88: {4-[(丁基氨基)甲基]-2-乙基苯氧基}乙酸乙酯



(2-乙基-4-甲酰基苯氧基)乙酸乙酯(0.52 g, 2.2mmol)的无水乙醇(10 mL)溶液中加入丁基胺(0.26 mL, 2.6mmol)。在室温、氮气氛围下, 将所得溶液于 4A 分子筛搅拌 18 h。小心加入饱和碳酸氢钠水溶液(30 mL)猝灭反应物, 搅拌混合物 30 min。然后将混合物用 EtOAc (2 x 100 mL)萃取。干燥合并的有机萃取液(MgSO₄), 过滤, 真空浓缩。SPE 纯化(SCX, 20 g), 用乙醇调节柱体, 然后装载化合物, 依次用二氯甲烷、乙醇洗涤, 然后用含 10% NH₃ 的乙醇洗脱标题化合物, 蒸发含 10%NH₃ 的乙醇萃取液得到淡黄色油状标题化合物(0.364 g)。

LC/MS: m/z 294.3 [M+H]⁺, R_t 2.43 min.

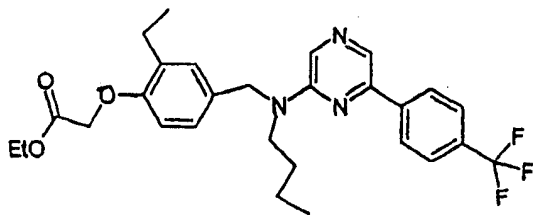
中间体 89: [2-乙基-4-{[2-(甲氧基乙基)氨基]甲基}苯氧基]乙酸乙酯



用 2-甲氧基乙胺(0.23 mL, 0.26mmol)以及中间体 88 的合成方法制备。SPE 纯化(SCX, 20 g), 用乙醇调节柱体, 然后装载化合物, 依次用二氯甲烷、乙醇洗涤, 然后用含 10%NH₃ 的乙醇洗脱标题化合物, 蒸发含 10%NH₃ 的乙醇萃取液得到淡黄色油状标题化合物(0.341 g)。

LC/MS: m/z 296.2 [M+H]⁺, R_t 2.2 min.

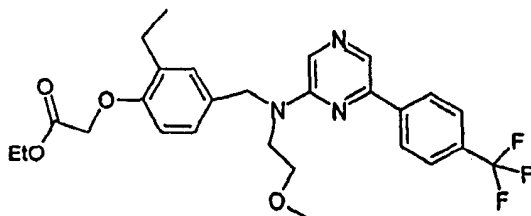
中间体 90: {4-[(丁基{6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-基}氨基)甲基]-2-乙基苯氧基}乙酸乙酯



将 2-氯-6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪(0.172 g, 0.56 mmol)、{4-[(丁基氨基)甲基]-2-乙基苯氧基}乙酸乙酯(0.25 g, 0.85mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(0.099 mL, 0.56mmol)混合物在反应小瓶中于 100℃加热 18 h。然后将小瓶冷却至室温, 残余物溶于二氯甲烷(50 mL), 有机溶液用水(15 mL)和盐水(10 mL)洗涤。然后将溶液通过疏水过滤器, 蒸发。Biotage™色谱法提纯(二氧化硅, 40 g), 用 9:1 环己烷:EtOAc 洗脱得到淡黄色油状标题化合物(50 mg)。

LC/MS: m/z 516.3 [M+H]⁺, R_t 4.3 min.

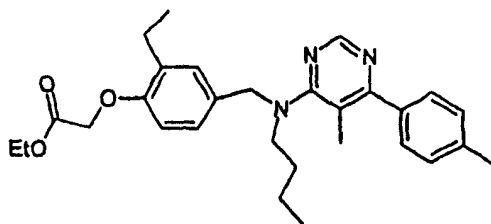
中间体 91: {2-乙基-4-[(2-甲氧基乙基){6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-基}氨基]甲基}苯氧基}乙酸乙酯



将 2-氯-6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪 (0.109 g, 0.36mmol)、[2-乙基-4-[(2-(甲氧基乙基)氨基]甲基}苯氧基]乙酸乙酯(0.159 g, 0.54mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(0.063mL, 0.36mmol)的混合物在反应小瓶中于 100℃加热 18 h。然后将小瓶冷却至室温, 残余物溶于二氯甲烷(50 mL), 有机溶液用水(15 mL)和盐水(10 mL)洗涤。使溶液通过疏水过滤器, 蒸发。Biotage™色谱法提纯(二氧化硅, 40 g), 用 9:1-4:1 环己烷:EtOAc 洗脱得到淡黄色油状标题化合物(48 mg)。

LC/MS: m/z 518.3 [M+H]⁺, R_t 3.9 min.

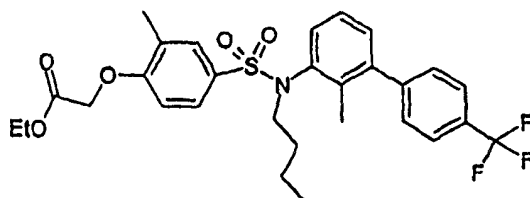
中间体 92: [4-({丁基[5-甲基-6-(4-甲基苯基)嘧啶-4-基]氨基}甲基)-2-乙基苯氧基]乙酸乙酯



将{4-[(丁基氨基)甲基]-2-乙基苯氧基}乙酸乙酯(0.23 g, 0.78mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.18 mL, 1.05mmol)和 4-氯-5-甲基-6-(4-甲基苯基)嘧啶(0.114 g, 0.52 mmol)的混合物在封闭反应小瓶中于 100℃加热 18 h。此后, 让反应小瓶冷却至室温, 残余物溶于二氯甲烷(50 mL), 用水(10 mL)和盐水(10 mL)洗涤。用疏水过滤器分离有机萃取液, 蒸发。Biotage™色谱法提纯(二氧化硅, 40 g), 用 9:1 环己烷:EtOAc 洗脱得到淡黄色油状标题化合物(46 mg)。

LC/MS: m/z 476.3 $[M+H]^+$, R_t 3.6 min.

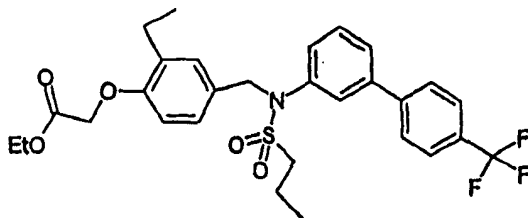
中间体 93: [4-({丁基[2-甲基-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}磺酰基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯



N-丁基-N-[2-甲基-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]胺(58 mg, 0.19mmol)的无水 CH_2Cl_2 (5 mL)溶液中加入[4-(氯磺酰基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(83 mg, 0.28mmol)和三乙胺(0.052 mL, 0.38mmol)。将所得溶液在室温、氮气氛围下搅拌 20 h。将反应物用二氯甲烷(50 mL)稀释, 有机溶液用饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL)和盐水(10 mL)洗涤。用疏水过滤器分离有机萃取液, 蒸发。通过大量自动制备型 HPLC 提纯得到无色油状标题化合物(15 mg)。

LC/MS: m/z 564.2 $[M+H]^+$, R_t 4.2 min.

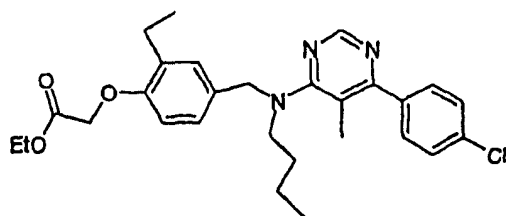
中间体 94: [2-乙基-4-({[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)苯氧基]乙酸乙酯



[2-乙基-4-({[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)苯氧基]乙酸乙酯(0.1 g, 0.22mmol)的无水吡啶(0.3 mL)溶液中加入 1-丙烷磺酰氯(0.037 mL, 0.3 mmol)。然后将反应混合物在封闭反应小瓶中于 80℃加热 18 h。一旦反应混合物冷却至室温, 打开所述小瓶, 残余物溶于二氯甲烷(30 mL), 用水(20 mL)和盐水(20 mL)洗涤。有机萃取液通过疏水过滤器分离, 蒸发。Biotage™色谱法提纯(二氧化硅, 12g), 用 9:1-17:3 环己烷:EtOAc 洗脱得到黄色固体标题化合物(65 mg)。

LC/MS: m/z 581.3 $[M+NH_4]^+$, R_t 4.0 min。

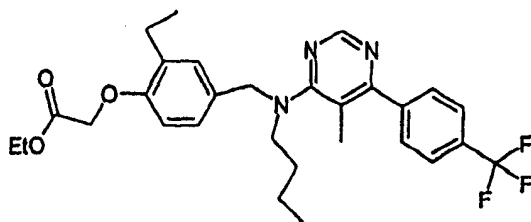
中间体 95: [4-({丁基[6-(4-氯苯基)-5-甲基嘧啶-4-基]氨基}甲基)-2-乙基苯氧基]乙酸乙酯



用 4-氯-6-(4-氯苯基)-5-甲基嘧啶(0.125 g, 0.52mmol)和实施例 92 的合成方法制备。Biotage™色谱法提纯(二氧化硅, 40 g), 用 9:1 环己烷:EtOAc 洗脱, 然后用 OPTIX 进一步提纯(二氧化硅, 4g), 用 19:1 环己烷:EtOAc 洗脱得到淡黄色油状标题化合物(64 mg)。

LC/MS: m/z 496.2 $[M+H]^+$, R_t 4.0 min。

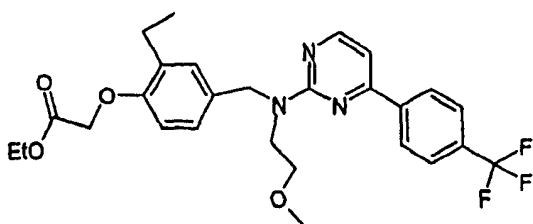
中间体 96: {4-[(丁基{5-甲基-6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基}氨基)甲基]-2-乙基苯氧基}乙酸乙酯



用 4-氯-5-甲基-6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶(0.143 g, 0.52mmol)和实施例 92 的合成方法制备。Biotage™色谱法提纯(二氧化硅, 40g), 用 9:1 环己烷:EtOAc 洗脱, 然后用 OPTIX 进一步提纯(二氧化硅, 4g), 用 19:1 环己烷:EtOAc 洗脱得到淡黄色油状标题化合物(64 mg)。

LC/MS: m/z 430.2 $[M+H]^+$, R_t 4.2 min.

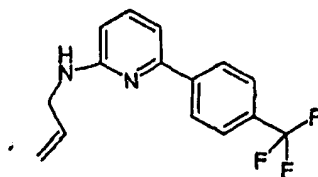
中间体 97: {2-乙基-4-[(2-(甲氧基)乙基){4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-基}氨基)甲基]苯氧基}乙酸乙酯



将嘧啶 2-(甲基磺酰基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶(0.109 g, 0.36mmol)、[2-乙基-4-{[2-(甲氧基乙基)氨基]甲基}苯氧基]乙酸乙酯(0.159 g, 0.54 mmol)和 N,N -二异丙基乙胺(0.063mL, 0.36mmol)的混合物在反应小瓶中于 100℃加热 18 h。然后将小瓶冷却至室温, 残余物溶于二氯甲烷(50 mL)。有机溶液用水(15 mL)和盐水(10 mL)洗涤。然后将溶液通过疏水过滤器, 蒸发。SPE(二氧化硅, 10 g)提纯, 用 9:1-4:1 环己烷:EtOAc 洗脱得到淡黄色油状标题化合物(52 mg)。

LC/MS: m/z 518.3 $[M+H]^+$, R_t 4.1 min.

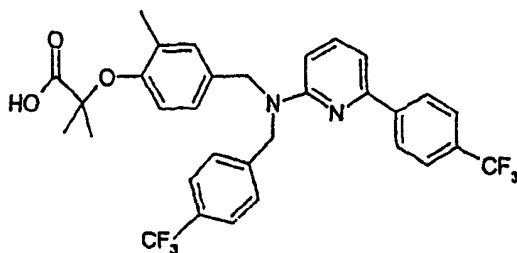
中间体 98: N-2-丙烯-1-基-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2-吡啶胺



将烯丙基胺(0.447 mL, 5.96mmol)和 2-溴-6-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶(0.1 g, 0.298mmol)的乙醇(5 mL)混合物在 25 mL 压力容器中于 100℃加热。加热过夜后, 冷却反应物, 加入硫酸铜, 在 100℃连续加热过夜。此后, 让反应物冷却至室温, 真空浓缩。SPE 纯化(二氧化硅, 10g), 用 3:1 环己烷:氯仿洗脱得到深黄色固体标题化合物(0.062 g)。

LC/MS: m/z 279.1 $[M+H]^+$, R_t 3.7 min.

实施例 1: 2-甲基-2-{2-甲基-4-[[[4-(三氟甲基)苄基]{6-[4-(三氟甲基)苄基]吡啶-2-基}氨基]甲基]苯氧基}丙酸



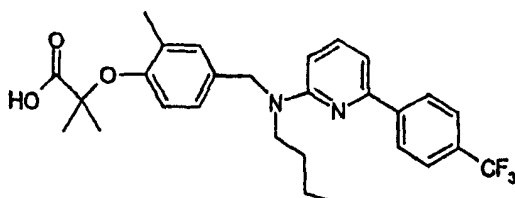
2-甲基-2-{2-甲基-4-[[[4-(三氟甲基)苄基]{6-[4-(三氟甲基)苄基]吡啶-2-基}氨基]甲基]苯氧基}丙酸乙酯(0.07 g, 0.11mmol)的四氢呋喃(2 mL)和甲醇(2 mL)溶液中加入 2M aq.NaOH(1 mL)。将所得溶液在室温搅拌 20 h, 然后真空浓缩。残余物用 2M HCl aq.酸化, 用二氯甲烷(2 x 30 mL)萃取。干燥合并的有机萃取液(Na_2SO_4), 过滤, 蒸发得到无色油状标题化合物(60 mg)。

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ : 1.60 (6H, s), 2.20 (3H, s), 4.77 (2H, s), 4.93 (2H, s), 6.47(1H, d, J 8.5 Hz), 6.77(1 H, d, J 8 Hz), 7.00(1 H, dd, J 8.5, 2 Hz), 7.07(1 H, d, J 2 Hz), 7.14(1 H, d, J 7.5 Hz), 7.37 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.47-7.58 (3H, m), 7.64 (2H, d, J 8.5 Hz),

8.05 (2H, d J 8.5 Hz), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 603.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 4.6 min.

实施例 2: 2-{4-[(丁基{6-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基}氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}-2-甲基丙酸

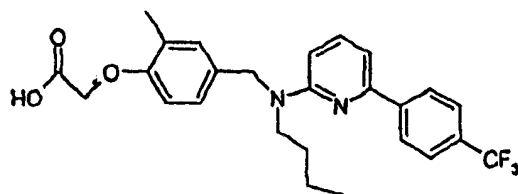


2-{4-[(丁基{6-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基}氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}-2-甲基丙酸乙酯(45 mg, 0.085 mmol)的甲醇(1.5 mL)和四氢呋喃(1.5 mL)溶液中加入 2M NaOH aq. (1 mL)。将所得混合物加热至 70 °C 1 h, 然后在室温搅拌 18 h, 然后加热至 70 °C 4 h。让反应混合物升至室温, 真空除去溶剂。残余物用 2M HCl 酸化, 用 EtOAc (2 x 10 mL) 萃取。干燥有机溶液(MgSO_4), 真空除去溶剂。通过氨基丙基 SPE 提纯(5g), 调节柱体, 装载化合物, 用甲醇洗涤, 然后用含 10% NH_3 的甲醇洗脱。蒸发氨的甲醇溶液获得白色固体, 将其用 1 M HCl (5 mL) 处理, 然后用二氯甲烷(20 mL)萃取。干燥有机萃取液(Na_2SO_4), 真空除去溶剂得到无色油状标题化合物(19 mg)。

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, J 7 Hz), 1.37 (2H, m), 1.56 (6H, s), 1.64 (2H, m), 2.19 (3H, s), 3.55 (2H, t, J 7.5 Hz), 4.74 (2H, s), 6.44 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.75 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.98 (1H, dd, J 8.5, 1.5 Hz), 7.04 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.08 (1H, d, J 1.5 Hz), 7.48 (1H, dd, J 8.5, 7.5 Hz), 7.64 (2H, d, J 8 Hz), 8.08 (2H, d J 8 Hz), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 501.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 4.7 min.

实施例 3: {4-[(丁基{6-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基}氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸

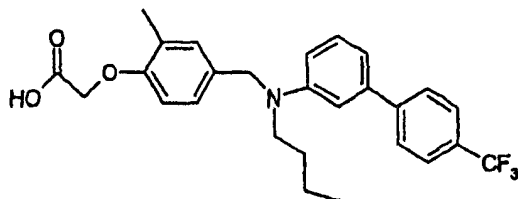


{4-[(丁基{6-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基}氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸甲酯(40 mg, 0.082 mmol)的甲醇(2 mL)和四氢呋喃(2 mL)溶液中加入 2M NaOH aq. (2 mL)。在室温搅拌 1 h 后, 真空除去溶剂, 残余物用 2M HCl 酸化, 然后萃取到乙酸乙酯(2 x 15 mL)中。干燥有机溶液(MgSO₄), 真空除去溶剂得到白色固体标题化合物(35 mg)。

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.96 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.39 (2H, m), 1.66 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.57 (2H, t, J 8 Hz), 4.66 (2H, s), 4.76 (2H, s), 6.47 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.67 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.02-7.14 (3H, m), 7.50 (1H, m), 7.66 (2H, d, J 8 Hz), 8.08 (2H, d, J 8 Hz), 未观测到 CO₂H。

LC/MS: m/z 473.2[M+H]⁺ R_t 5.0 min。

实施例 4: [4-({丁基[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸



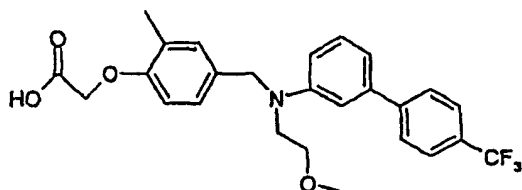
[4-({丁基[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(105 mg, 0.21mmol)的甲醇(4mL)和四氢呋喃(4 mL)溶液中加入 2M NaOH (2 mL)aq. 在室温搅拌 1 h 后, 真空除去溶剂, 残余物用 2M HCl 酸化, 然后萃取到乙酸乙酯(2 x 20mL)中。干燥有机溶液(MgSO₄), 真空除去溶剂得到淡黄色泡沫状标题化合物(90

mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; MeOH-d_4) δ : 0.97 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.42 (2H, m), 1.60 (2H, m), 2.20 (3H, s), 3.69 (2H, m), 4.66-4.70 (4H, m), 6.77 (1H, d, J 8 Hz), 7.00-7.07 (2H, m), 7.10-7.57 (4H, m), 7.71 (2H, d, J 8 Hz), 7.76 (2H, d, J 8 Hz), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 472.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 4.6 min

实施例 5 [4-((2-甲氧基乙基)[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸

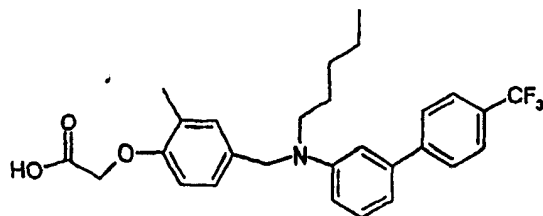


[4-((2-甲氧基乙基)[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(90 mg, 0.18mmol)的甲醇(2 mL)和四氢呋喃(2 mL)溶液中加入 2M NaOH aq.(1 mL)。在室温搅拌 1 h 后,真空除去溶剂,残余物用水(10 mL)稀释,用 2M HCl 酸化,然后萃取到乙酸乙酯(2 x 20 mL)中。干燥有机溶液(MgSO_4),真空除去溶剂得到白色固体标题化合物(28 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ : 2.22 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.68 (4H, s), 4.58 (2H, s), 4.65 (2H, s), 6.63 (1H, d J 9 Hz), 6.88-7.15 (5H, m), 7.31 (1H, t, J 8 Hz), 7.58 (2H, d, J 8 Hz), 7.65 (2H, d, J 8 Hz), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 471.9 $[\text{M}-\text{H}]^-$, R_t 4.1 min。

实施例 6: [2-甲基-4-({戊基[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)苯氧基]乙酸

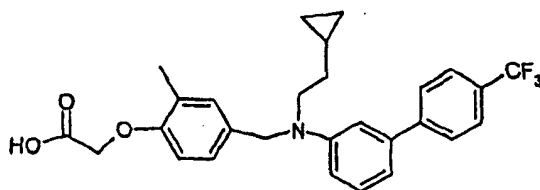


在室温下, 向[2-甲基-4-({戊基[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)苯氧基]乙酸乙酯(54 mg, 0.11 mmol)的 MeOH(2 mL)和 THF (2 mL)溶液加入 2M NaOH(1 mL, 2mmol)。将所得混合物搅拌 1 h, 然后真空除去溶剂。残余物在二氯甲烷(2 x 10 mL)和 2M HCl (10 mL)间分配。让有机溶液通过疏水过滤器, 除去溶剂, 获得白色固体标题化合物(59 mg)。

^1H NMR (400 MHz; MeOH- d_4) δ : 0.91 (3H, t, J 7 Hz), 1.35 (4H, m), 1.61 (2H, br. s), 2.19 (3H, s), 3.73 (2H, m), 4.70 (4H, s), 6.76(1 H, d, J 8.5 Hz), 7.04 (2H, m), 7.25-7.43 (2H, m), 7.51-7.63 (2H, m), 7.72 (2H, d, J 8 Hz), 7.78 (2H, d, J 8 Hz), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 486.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ R_t 4.9 min.

实施例 7: [4-({(2-环丙基乙基)[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸



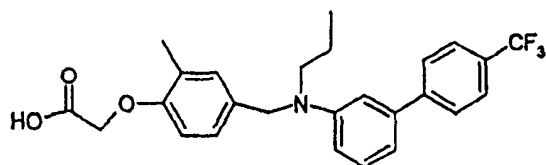
在室温下, 向[4-({(2-环丙基乙基)[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(141 mg, 0.28mmol)的 MeOH (2 mL)和 THF (2 mL)溶液中加入 2M NaOH(1 mL, 2mmol)。将所得混合物搅拌 1.5h, 然后真空除去溶剂。残余物在二氯甲烷(2 x 20 mL)和 2M HCl (20mL)间分配。让有机溶液通过疏水过滤器, 除去溶剂, 获

得白色固体标题化合物(115 mg)。

^1H NMR (400 MHz; MeOH-d^4) δ : 0.07 (2H, m), 0.50 (2H, dm, J 8 Hz), 0.70 (1 H, m), 1.46 (2H, m), 2.15 (3H, s), 3.89 (2H, t, J 7.5 Hz), 4.68 (2H, s), 4.74 (2H, br s), 6.75 (1 H, d, J 8.5 Hz), 6.97 (1 H, d, J 1.5 Hz), 7.04 (1H, dd, J 8.5 Hz, 2.5 Hz), 7.42 (1H, br s), 7.50 (1H, br s), 7.63 (1H, t, J 8 Hz), 7.68-7.81 (5H, m), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 484.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ R_t 4.6 min.

实施例 8: [2-甲基-4-({丙基[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)苯氧基]乙酸

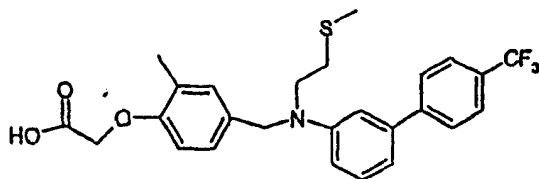


在室温下, [2-甲基-4-({丙基[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)苯氧基]乙酸乙酯(88 mg, 0.18mmol)的 MeOH (2mL)和 THF (2 mL)溶液中加入 2M NaOH (1 mL, 2mmol)。将所得溶液搅拌 1 h, 然后真空除去溶剂。残余物用 HCl (10 mL)稀释, 用二氯甲烷(2 x 10 mL)萃取, 然后用 EtOAc (2 x 10 mL)萃取。干燥有机溶液(MgSO_4), 真空除去溶剂获得白色结晶固体标题化合物(64.1 mg)。

^1H NMR (400 MHz; MeOH-d^4) δ : 0.95 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.69 (2H, m), 2.21 (3H, s), 3.42 (2H, t, J 7.5 Hz), 4.50 (2H, s), 4.56 (2H, s), 6.68-6.75 (2H, m), 6.82-6.88 (2H, m), 6.98 (1 H, dd, J 8.5 Hz, 2 Hz), 7.03 (1 H, s), 7.21 (1 H, t, J 8.5 Hz), 7.64 (4H, m), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 455.9 $[\text{M}-\text{H}]^-$ R_t 4.4 min.

实施例 9: [2-甲基-4-([2-(甲硫基)乙基][4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)苯氧基]乙酸

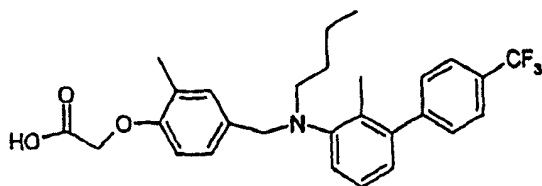


在室温下, 向[2-甲基-4-([2-(甲硫基)乙基][4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)苯氧基]乙酸甲酯(96.4 mg, 0.19mmol)的 MeOH (2 mL)和 THF (2 mL)溶液中加入 2M NaOH (1 mL, 2mmol)。将所得混合物搅拌 16 h, 然后真空除去溶剂。残余物在二氯甲烷(2 x 20 mL)和 2M HCl (20 mL)间分配。让有机溶液通过疏水过滤器, 真空除去溶剂获得黄色固体标题化合物(94 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ : 2.15 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.76 (2H, t, J 7.5Hz), 3.66 (2H, t, J 7.5 Hz), 4.55(2H, s), 4.67 (2H, s), 6.68 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.74 (1 H, d, J 7.5 Hz), 6.87 (1 H, s), 6.91 (1H, d, J 7 Hz), 7.02 (1H, d, J 8 Hz), 7.07 (1H, s), 7.29 (1H, m), 7.59 (2H, d, J 8 Hz), 7.65 (2H, d, J 8 Hz), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 487.8 $[\text{M-H}]^-$ R_t 4.3 min。

实施例 10: [4-({丁基[2-甲基-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸



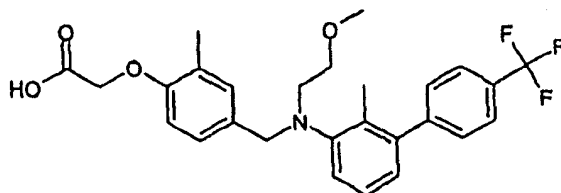
在室温下, 向[4-({丁基[2-甲基-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(110 mg, 0.21mmol)的 MeOH (2 mL)和 THF (2 mL)溶液中加入 2M NaOH(1 mL, 2 mmol)。将所得混合物搅拌 2 h. 真空除去溶剂, 残余物在二氯甲烷(2 x 20 mL)和 2M HCl (20 mL)间分配。让有机溶液通过疏水过滤器, 真空除去溶剂获得白

色固体标题化合物(103 mg)。

^1H NMR (400 MHz; DMSO-d_6 +DCI, 85°C) δ : 0.82 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.28 (2H, m), 1.42 (2H, m), 1.89 (3H, s), 2.03 (3H, s), 3.69 (2H, t, J 7.5 Hz), 4.59 (2H, br s), 4.61 (2H, s), 6.69 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.98 (1H, d, J 2 Hz), 7.08 (1H, dd, J 8.5 Hz, 2 Hz), 7.21 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.27 (2H, d, J 8 Hz), 7.47 (1H, t, J 8 Hz), 7.72 (2H, d, J 8 Hz), 7.82 (1H, d, J 8.5 Hz), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 486.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ R_t 4.6 min.

实施例 11: [4-((2-甲氧基乙基)[2-甲基-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸

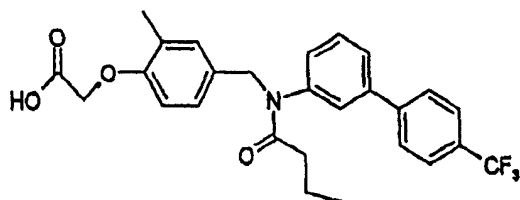


[4-((2-甲氧基乙基)[2-甲基-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(500 mg, 0.97 mmol)的 THF (6 mL)和 MeOH (6 mL)溶液中加入 NaOH (2M; 3 mL), 将所得溶液在室温搅拌 2 h。真空浓缩混合物, 用 2M HCl 酸化, 用二氯甲烷萃取。干燥有机溶液(Na_2SO_4), 真空除去溶剂得到无色油状标题化合物(453 mg)。

^1H NMR(400MHz; DMSO-d_6) δ : 2.09 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.05 (2H, m), 3.12 (3H, m), 3.32 (2H, m), 4.05 (2H, s), 4.6 (2H, m), 6.67 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.89 (1H, m), 6.99-7.02 (2H, m), 7.17 (2H, m), 7.52 (2H, d, J 8 Hz), 7.73 (2H, d, J 8 Hz), 12.9 (1H, s, 宽峰)。

LC/MS: m/z 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 4.06 min.

实施例 12: [4-({丁酰基[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸

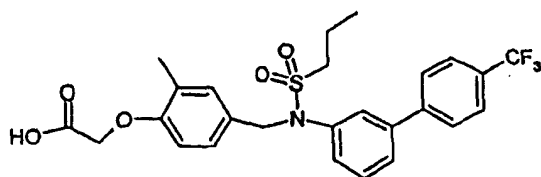


[4-({丁酰基[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(40 mg, 0.078mmol)的甲醇(2 mL)和四氢呋喃(2 mL)溶液中加入 2M 氢氧化钠(1 mL)。在室温搅拌 1 h 后, 真空除去溶剂, 残余物用 2M HCl 酸化, 然后萃取到乙酸乙酯(2 x 15 mL)中。干燥有机溶液(MgSO₄), 真空除去溶剂得到白色固体标题化合物(28 mg)。

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.84 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.64 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.24 (3H, s), 4.67 (2H, s), 4.84 (2H, s), 6.64 (1 H, d, J 8 Hz), 6.98-7.05 (3H, m), 7.12 (1 H, br s), 7.45 (1 H, t, J 8 Hz), 7.55 (3H, d, J 8 Hz), 7.69 (2H, d, J 8 Hz), 未观测到 CO₂H。

LC/MS: m/z 485.9 [M+H]⁺, R_t 3.9 min。

实施例 13: [2-甲基-4-({(丙基磺酰基)[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)苯氧基]乙酸



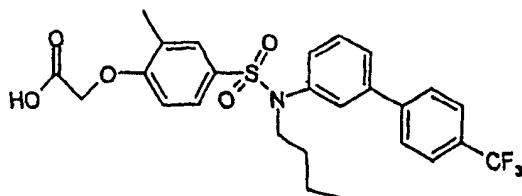
在室温, 向[2-甲基-4-({(丙基磺酰基)[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}甲基)苯氧基]乙酸乙酯(20 mg, 0.036mmol)的 MeOH (1 mL) 和 THF(1 mL)溶液中加入 2M NaOH (0.5 mL, 1mmol)。将所得混合物搅拌 2 h。真空除去溶剂, 残余物在二氯甲烷(2 x 10 mL)和 2M HCl (10 mL)间分配。让有机溶液通过疏水过滤器, 真空除去溶剂。通过自动制备型 HPLC 提纯, 其中使用 Supelco ABZ+柱(5μm, 10 cm x 21.2 mm ID), 洗脱流速 8 mL/min, 梯度: 50-95% B, 20 min; 在 95% B

保持 10 min。溶剂 A= 0.1% HCO_2H 的 H_2O 溶液和溶剂 B= 0.05% HCO_2H 的 MeCN 溶液。获得黄色油状标题化合物(10.7 mg)。

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ : 1.06 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.93 (2H, m), 2.23 (3H, s), 3.04 (2H, m), 4.64 (2H, s), 4.82 (2H, s), 6.61 (1 H, d, J 8.5 Hz), 7.03 (1 H, dd, J 8.5 Hz, 2 Hz), 7.09 (1 H, d, J 2 Hz), 7.28 (1 H, m), 7.39-7.50 (3H, m), 7.56 (2H, d, J 8 Hz), 7.68 (2H, d, J 8 Hz), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 520.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$, R_t 3.6 min。

实施例 14: [4-({丁基[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}磺酰基)-2-甲基苯氧基]乙酸

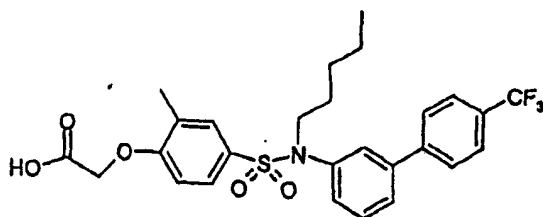


[4-({丁基[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}磺酰基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(100 mg, 0.18mmol)的甲醇(4mL)和四氢呋喃(4 mL)溶液中加入 2M NaOH aq. (2 mL)。在室温搅拌 1 h 后, 真空除去溶剂, 残余物用 2M HCl 酸化, 然后萃取到乙酸乙酯(2 x 20 mL)中。干燥有机溶液(MgSO_4), 真空除去溶剂得到白色固体标题化合物(85 mg)。

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, J 7 Hz), 1.30-1.45 (4H, m), 2.28 (3H, s), 3.55 (2H, t, J 7 Hz), 4.78 (2H, s), 6.74 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.10 (1H, dm, J 8 Hz), 7.25 (1H, t, J 2 Hz), 7.39-7.47 (3H, m), 7.51-7.60 (3H, m), 7.69 (2H, d, J 8 Hz), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 522.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 4.5 min。

实施例 15: [2-甲基-4-({戊基[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}磺酰基)苯氧基]乙酸

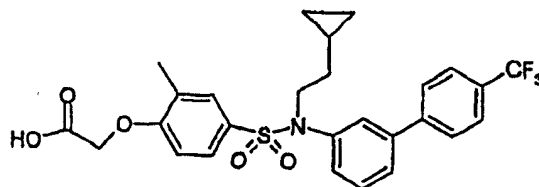


在室温下, 向[2-甲基-4-({戊基[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}磺酰基)苯氧基]乙酸乙酯(76 mg, 0.13mmol)的 MeOH (2 mL)和 THF (2 mL)溶液中加入 2M NaOH aq.(1 mL, 2mmol)。将所得混合物搅拌 1 h。真空除去溶剂, 残余物在二氯甲烷(2 x 15 mL)和 2M HCl (10 mL)间分配。让有机溶液通过疏水过滤器, 真空除去溶剂获得白色固体标题化合物(75 mg)。

^1H NMR (400 MHz; MeOH- d_4) δ : 0.85 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.22-1.45 (6H, m), 2.23 (3H, s), 3.60 (2H, t, J 7 Hz), 4.81 (2H, s), 6.96(1 H, d, J 8.5 Hz), 7.14 (1 H, dm, J 7 Hz), 7.23(1 H, t, J 2 Hz), 7.32 (1 H, d, J 1.5 Hz), 7.40-7.50 (2H, m), 7.62-7.68 (3H, m), 7.75 (2H, d, J 8 Hz), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 536.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ R_t 4.5 min.

实施例 16: [4-({(2-环丙基乙基)[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}磺酰基)-2-甲基苯氧基]乙酸



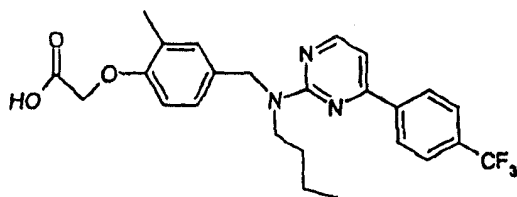
在室温下, 向[4-({(2-环丙基乙基)[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}磺酰基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(156 mg, 0.28mmol)的 MeOH (2 mL)和 THF (2 mL)溶液中加入 2M NaOH aq. (1 mL, 2mmol)。将所得混合物搅拌 2 h。真空除去溶剂, 残余物在 EtOAc (2 x 20 mL)和 2M

HCl (20 mL)间分配。干燥有机溶液(MgSO₄), 真空除去溶剂。SPE 纯化(5 g 氨基丙基柱), 填装粗产物的二氯甲烷溶液, 然后用 MeOH 洗涤, 然后用含 5% NH₃ 的 MeOH 洗脱。真空浓缩含 5% NH₃ 的 MeOH 萃取液, 残余物在二氯甲烷(20 mL)和 2M HCl (2 mL)间分配。干燥有机溶液(MgSO₄), 真空除去溶剂获得白色固体标题化合物(64.4 mg)。

¹H NMR (400 MHz; MeOH-d⁴) δ: 0.03 (2H, m), 0.40 (2H, m), 0.70 (1H, m), 1.32 (2H, q, J 7 Hz), 2.23 (3H, s), 3.68 (2H, t, J 7 Hz), 4.82 (2H, s), 6.96 (1H, d, J 9 Hz), 7.14 (1H, dm, J 8 Hz), 7.24 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.42-7.50 (2H, m), 7.62-7.68 (3H, m), 7.74 (2H, d, J 8.5 Hz), 未观测到 CO₂H。

LC/MS: m/z 531.9[M-H]⁻, R_t 4.3 min。

实施例 17: {4-[(丁基{4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-基}氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸

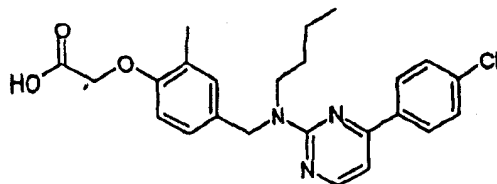


{4-[(丁基{4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-基}氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯(100 mg, 0.2mmol)的甲醇(2 mL)和四氢呋喃(2 mL)溶液中加入 2M 氢氧化钠(2 mL)。在室温搅拌 1 h 后, 真空除去溶剂, 残余物用水(10 mL)稀释, 用 2M HCl 酸化, 然后萃取到二氯甲烷(2 x 40 mL)中。有机溶液用疏水过滤器分离, 真空除去溶剂得到乳状固体标题化合物(85 mg)。

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.95 (3H, t, J 7 Hz), 1.42 (2H, m), 1.68 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.74 (2H, m), 4.65 (2H, s), 4.96 (2H, s), 6.68 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.05-7.15 (3H, m), 7.75 (2H, d, J 8 Hz), 8.15 (2H, d, J 8 Hz), 8.50 (1H, br s), 未观测到 CO₂H。

LC/MS: m/z 474.0 [M+H]⁺, R_t 4.3 min。

实施例 18: [4-({丁基[4-(4-氯苯基)嘧啶-2-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸

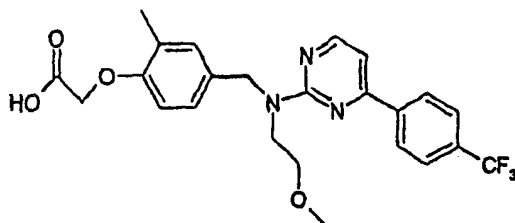


[4-({丁基[4-(4-氯苯基)嘧啶-2-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(178 mg, 0.38mmol)的 THF (3 mL)和 MeOH (3 mL)溶液中加入 NaOH (2M; 2 mL), 搅拌所得混合物 1.5 h。蒸发混合物, 用 2M HCl 酸化, 用二氯甲烷(10 mL)、EtOAc (10 mL)萃取。过滤水溶液, 合并滤出的固体和溶剂萃取液, 真空除去溶剂得到白色固体标题化合物 (161 mg)。

^1H NMR (400 MHz; MeOH- d^4) δ : 0.99 (3H, t, J 7 Hz), 1.38-1.48 (2H, m), 1.63-1.75 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.6-3.8 (2H, 宽峰 s), 4.7 (2H, s), 4.91-5.09 (2H, 宽峰 s), 6.81 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.09-7.2 (2H, m), 7.50 (1H, d, J 6 Hz), 7.61 (2H, d, J 8.5 Hz), 8.24(2H, d, J 8.5 Hz), 8.35 (1H, d, J 6 Hz)。未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 4.35min。

实施例 19: {4-[(2-甲氧基乙基){4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-基]氨基}甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸



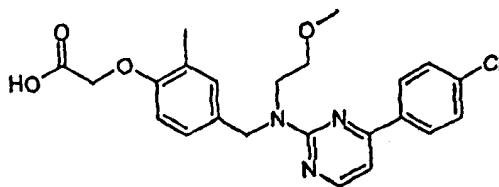
{4-[(2-甲氧基乙基){4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-基]氨基}甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯(80 mg, 0.16mmol)的甲醇(1.5 mL)和四氢呋喃(1.5 mL)溶液中加入 2M 氢氧化钠 (1.5 mL)。在室温搅拌所得混合物 1 h。真空除去溶剂, 残余物用水(10 mL)稀释, 用 2M HCl 酸化,

用乙酸乙酯(2x 30 mL)萃取。干燥有机溶液(MgSO_4)，真空除去溶剂，得到乳状固体标题化合物(72 mg)。

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ : 2.26 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.70 (2H, m), 3.93 (2H, m), 4.65 (2H, s), 5.04 (2H, br s), 6.68 (1H, d, J 8 Hz), 7.04-7.14 (3H, m), 7.74 (2H, d, J 8 Hz), 8.14 (2H, d, J 8 Hz), 8.48 (1 H, J 5 Hz), (未观测到 CO_2H)。

LC/MS: m/z 476.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 3.9 min.

实施例 20: (4-{[[4-(4-氯苯基)嘧啶-2-基](2-甲氧基乙基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸

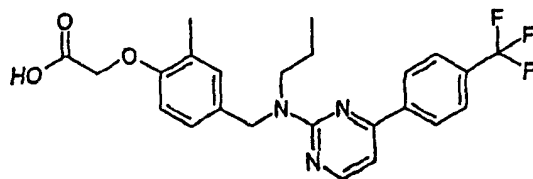


用(4-{[[4-(4-氯苯基)嘧啶-2-基](2-甲氧基乙基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯按照实施例 18 的方法制备。

^1H NMR(400MHz; $\text{MeOH}-d^4$) δ : 2.21 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.62 (2H, t, J 5.5 Hz), 3.83 (2H, t, J 5.5 Hz), 4.64 (2H, s), 4.95 (2H, s), 6.70 (1 H, d, J 8 Hz), 7.00-7.10 (2H, m), 7.18 (1 H, d, J 5.5 Hz), 7.48 (2H, d, J 8.5 Hz), 8.10 (2H, d, J 8.5 Hz), 8.35 (1H, d, J 5.5 Hz), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 3.89min

实施例 21: {2-甲基-4-[(丙基{4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-基}氨基)甲基]苯氧基}乙酸



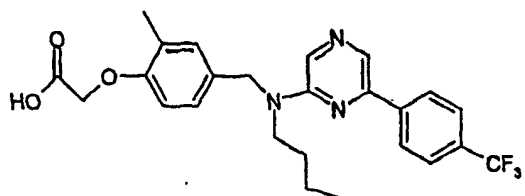
用{2-甲基-4-[(丙基{4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-基}氨基)甲基]苯氧基}乙酸

苯氧基}乙酸乙酯按照实施例 18 的方法制备。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz; MeOH-d^4) δ : 0.96(3H, m), 1.7 (2H, m), 2.25 (3H, s), 3.63 (2H, m), 4.68 (2H, s), 4.9 (2H, s), 6.75 (1H, dm, J 8 Hz), 7.02-7.24 (3H, m), 7.73-7.84 (2H, m), 8.21-8.34 (2H, m), 8.38-8.47 (1 H, m), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 4.25min

实施例 22: {4-[(丁基{6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-基}氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸

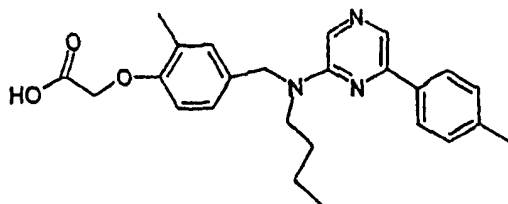


4-[(丁基{6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-基}氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯(150 mg, 0.3mmol)的甲醇(4 mL)和四氢呋喃(4 mL)溶液中加入 2M NaOH (2 mL)。在室温搅拌 1 h 后, 真空除去溶剂, 残余物用 2M HCl 酸化, 然后萃取到乙酸乙酯(2 x 50 mL)中。干燥有机溶液(MgSO_4), 真空除去溶剂得到嫩黄色固体标题化合物(115 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.40 (2H, m), 1.66 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.61 (2H, t, J 7.5 Hz), 4.66 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.68 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.99 (1H, dm, J 8.5 Hz), 7.05 (1 H, s), 7.70 (2H, d, J 8 Hz), 7.91 (1 H, s), 8.09 (2H, d, J 8 Hz), 8.29(1 H, s), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 473.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 4.4 min.

实施例 23: [4-({丁基[6-(4-甲基苯基)吡嗪-2-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸

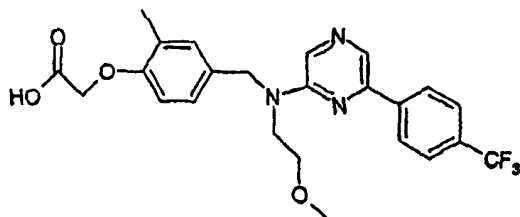


[4-({丁基[6-(4-甲基苯基)吡嗪-2-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(39 mg, 0.087mmol)的甲醇(1 mL)和四氢呋喃(1 mL)溶液中加入 2M 氢氧化钠(1 mL)。在室温振荡 1 h 后, 蒸发溶剂, 然后残余物用 2M HCl 酸化, 用二氯甲烷(2 x 10 mL)萃取。有机溶液用疏水过滤器分离, 真空除去溶剂得到嫩黄色固体标题化合物(34 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; MeOH-d^4) δ : 0.98 (3H, t, J 7 Hz), 1.43 (2H, m), 1.69 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.72 (2H, t, J 7.5Hz), 4.66 (2H, s), 4.84 (2H, s), 6.76 (1 H, d, J 8.5 Hz), 7.08(1 H, dm, J 8.5 Hz), 7.13 (1H, s), 7.34 (2H, d, J 8 Hz), 7.92(1H, s), 7.98 (2H, d, J 8 Hz), 8.29(1H, s), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 420.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 4.2 min。

实施例 24: {4-[(2-甲氧基乙基){6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-基}氨基]甲基}-2-甲基苯氧基}乙酸



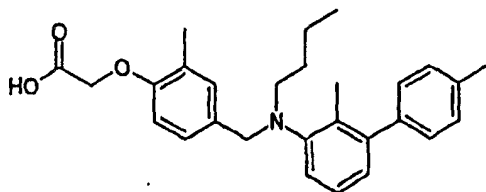
{4-[(2-甲氧基乙基){6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-基}氨基]甲基}-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯(160 mg, 0.32mmol)的甲醇(2 mL)和四氢呋喃(2 mL)溶液中加入 2M 氢氧化钠(2 mL)。在室温搅拌所得混合物 1 h。真空除去溶剂, 残余物用水(10 mL)稀释, 用 2M HCl 酸化, 用乙酸乙酯(2x 30 mL)萃取。干燥有机溶液(MgSO_4), 真空除去溶剂, 得到

嫩黄色固体标题化合物(140 mg)。

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ : 2.26 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.66 (2H, t, J 5.5 Hz), 3.86 (2H, t, J 5.5 Hz), 4.67 (2H, s), 4.82 (2H, s), 6.68 (1 H, d, J 8.5 Hz), 7.00 (1 H, dd, J 8.5, 2 Hz), 7.06 (1 H, m), 7.72 (2H, d, J 8 Hz), 7.99 (1 H, s), 8.07 (2H, d, J 8 Hz), 8.30 (1 H, s), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 476.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 3.8 min.

实施例 25: (4-[(丁基(2,4'-二甲基-1,1'-联苯基-3-基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸(方法 A)

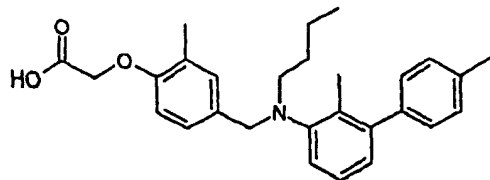


在氮气氛下, 将(4-[(3-溴-2-甲基苯基)(丁基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯(90 mg, 0.2mmol)、4-甲基苯基硼酸(32 mg, 0.23mmol)、四(三苯基磷)钯(0)(5 mg, 4.32mmol)、碳酸钠(55 mg, 0.52mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(10 mL)和水(5 mL)中的混合物于90℃加热18 h。冷却反应混合物, 真空除去溶剂。SPE纯化(C_{18} , 10 g), 用各为20 mL的5%、10%、30%、50%乙腈/水、乙腈、MeOH洗脱。用SPE(氨基丙基, 10 g)进一步提纯, 用二氯甲烷(40 mL)、三氯甲烷(20 mL)、乙醚(20 mL)、EtOAc (40 mL)、MeOH (20 mL)、10% NH_3/MeOH (40 mL)洗脱得到无色油状标题化合物(50mg)。

^1H NMR(400MHz; CDCl_3) δ : 0.67 (3H, t, J 7Hz), 1.07 (2H, m), 1.25(2H, m), 1.91(3H, s), 2.18 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.72 (2H, m), 3.76(2H, s), 4.09 (2H, s), 6.48 (1H, d, J 8Hz), 6.79-6.90 (4H, m), 7.02 (1 H, t, J 7.5Hz), 7.12 (4H, s), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 4.33 min.

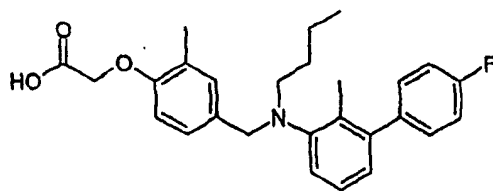
实施例 25: (4-[[丁基(2,4'-二甲基-1,1'-联苯基-3-基)氨基]甲基]-2-甲基苯氧基)乙酸(方法 B)



将(4-[[丁基(2,4'-二甲基-1,1'-联苯基-3-基)氨基]甲基]-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯(12.7 g, 27.6mmol)溶于 THF (210 mL), 加入水(70 mL), 然后加入 2M aq.NaOH (61 mL, 122mmol)。将反应物在室温搅拌 1/2 h, 然后蒸发得到白色浆状物。将悬浮液用水(100 mL)稀释, 用 2M aq HCl 将 pH 调节至 7, 加入 EtOAc (200 mL), 分离出水层, 用 EtOAc (2 x 100 mL)萃取。合并的有机物用盐水(200 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩得到白色泡沫状标题化合物(11.1 g)。

^1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6) δ : 0.79 (3H, t, J 7Hz), 1.20 (2H, m), 1.36 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.87 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.64 (2H, s), 6.72 (1H, d, J 8Hz), 6.87 (1H, d, J 7.5Hz), 7.03-7.17 (4H, m), 7.22(4H, s), 12.95(1H, s, 宽峰)。

实施例 26: (4-[[丁基(4'-氟-2-甲基-1,1'-联苯基-3-基)氨基]甲基]-2-甲基苯氧基)乙酸

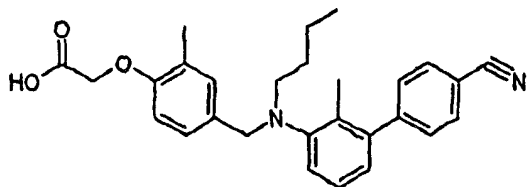


用(4-[[[(3-溴-2-甲基苯基)(丁基)氨基]甲基]-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯和 4-氟苯基硼酸按照实施例 25 的方法制备(方法 A)。

^1H NMR(400MHz; CDCl_3) δ : 0.73 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.13 (2H, m), 1.3 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.78 (2H, t, J 7.5 Hz), 3.84 (2H, s), 4.17 (2H, s), 6.50 (1H, d, J 8 Hz), 6.85-7.10 (7H, m), 7.18 (2H, m), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 436 $[M+H]^+$, R_t 4.25 min.

实施例 27: (4-[[丁基(4'-氰基-2-甲基-1,1'-联苯基-3-基)氨基]甲基]-2-甲基苯氧基)乙酸

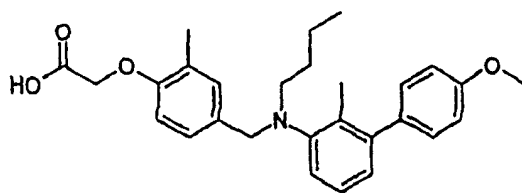


用(4-[[[(3-溴-2-甲基苯基)(丁基)氨基]甲基]-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯和 4-氰基苯基硼酸按照实施例 25 的方法制备(方法 A)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz; CDCl_3) δ : 0.75 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.14 (2H, m), 1.31 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.8 (2H, t, J 7 Hz), 3.86 (2H, s), 4.17 (2H, s), 6.51 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.84-6.89 (2H, m), 6.93 (1H, s), 7.02 (1H, d, J 8 Hz), 7.11 (1H, t, J 8 Hz), 7.33 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.61 (2H, d, J 8.5 Hz), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 443 $[M+H]^+$, R_t 4.13 min.

实施例 28: (4-[[丁基(4'-甲氧基-2-甲基-1,1'-联苯基-3-基)氨基]甲基]-2-甲基苯氧基)乙酸

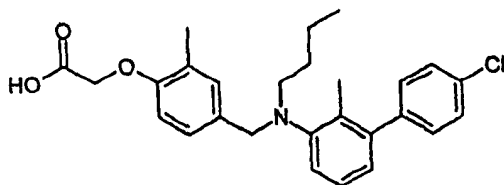


用(4-[[[(3-溴-2-甲基苯基)(丁基)氨基]甲基]-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯和 4-甲氧基苯基硼酸按照实施例 25 的方法制备(方法 A)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz; CDCl_3) δ : 0.71 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.11 (2H, m), 1.29 (2H, m), 1.99 (3H, s), 2.2 (3H, s), 2.76 (2H, t, J 7.5 Hz), 3.78 (3H, s), 3.82 (2H, s), 4.14 (2H, s), 6.49 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.82-6.95 (6H, m), 7.05 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.17 (2H, d, J 8.5 Hz), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 448 $[M+H]^+$, R_t 4.01 min.

实施例 29: (4-{[(3-溴-2-甲基苯基)(丁基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸

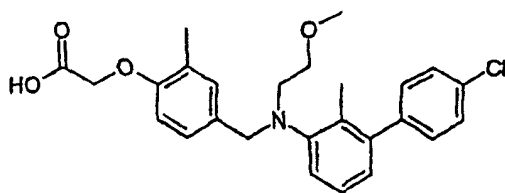


用(4-{[(3-溴-2-甲基苯基)(丁基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯和 4-氯苯基硼酸按照实施例 25 的方法制备 (方法 A)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz; CDCl_3) δ : 0.71 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.10 (2H, m), 1.28 (2H, m), 1.96 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.76 (2H, t, J 7 Hz), 3.8 (2H, s), 4.1 (2H, s), 6.47 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.8-6.96 (4H, m), 7.05 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.14 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.28 (2H, d, J 8.5 Hz), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 452 $[M+H]^+$, R_t 4.48 min.

实施例 30: (4-{[(4'-氯-2-甲基-1,1'-联苯基-3-基)(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸

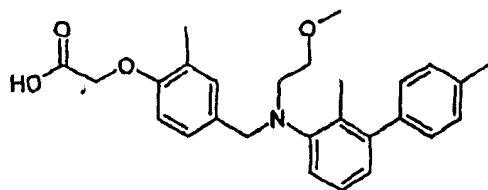


用 4-氯苯基硼酸和(4-{[(3-溴-2-甲基苯基)(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯按照实施例 25 的方法制备 (方法 A)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz; CDCl_3) δ : 2.03 (3H, s), 2.16 (3H, s), 3.01 (2H, t, J 6 Hz), 3.11 (3H, s), 3.25 (2H, t, J 6 Hz), 3.92 (2H, s), 4.18 (2H, s), 6.53 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.84-6.96 (3H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.15 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.29 (2H, d, J 8.5 Hz), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 454 $[M+H]^+$, R_t 4.06 min.

实施例 31: (4-[[[(2,4'-二甲基-1,1'-联苯基-3-基)(2-甲氧基乙基)氨基]甲基]-2-乙基苯氧基)乙酸

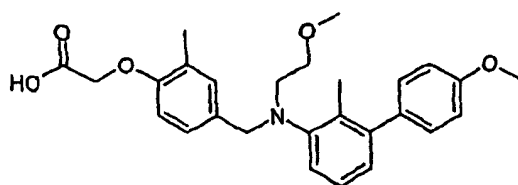


用 4-甲基苯基硼酸和(4-[[[(3-溴-2-甲基苯基)(2-甲氧基乙基)氨基]甲基]-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯按照实施例 25 的方法制备 (方法 A)。

^1H NMR (400MHz; CDCl_3) δ : 2.10 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.04 (2H, t, J 6 Hz), 3.14(3H, s), 3.29 (2H, t, J 6 Hz), 3.96(2H, s), 4.27(2H, s), 6.60 (1H, m), 6, 9-7.14 (5H, m), 7.16 (4H, s), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 3.94 min。

实施例 32: (4-[[[(2-甲氧基乙基)(4'-甲氧基-2-甲基-1,1'-联苯基-3-基)氨基]甲基]-2-甲基苯氧基)乙酸

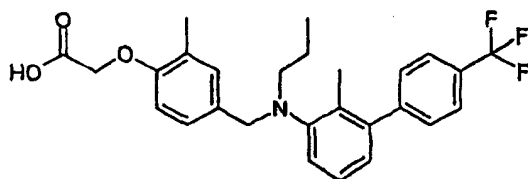


用 4-甲氧基苯基硼酸和(4-[[[(3-溴-2-甲基苯基)(2-甲氧基乙基)氨基]甲基)-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯按照实施例 25 的方法制备 (方法 A)。

^1H NMR (400MHz; CDCl_3) δ : 2.04 (3H, s), 2.2 (3H, s), 3.01 (2H, t, J 6 Hz), 3.1 (3H, s), 3.25 (2H, t, J 6 Hz), 3.79 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.19 (2H, s), 6.56 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.86-7.09 (7H, m), 7.165 (2H, J 8.5 Hz), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 3.68 min。

实施例 33: (2-甲基-4-{[(2-甲基-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基)(丙基)氨基]甲基}苯氧基)乙酸

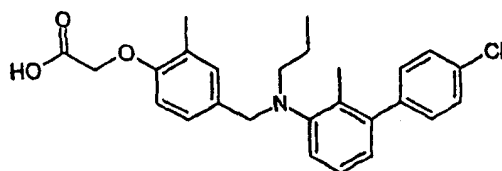


用 4-(三氟甲基)苯基硼酸和(4-{[(3-溴-2-甲基苯基)(丙基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯按照实施例 25 的方法制备 (方法 A)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz; CDCl_3) δ : 0.7 (3H, t, J 7 Hz), 1.34 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.76 (2H, t, J 7 Hz), 3.86 (2H, s), 4.2 (2H, s), 6.52 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.83-7.1 (5H, m), 7.33 (2H, d, J 8 Hz), 7.57 (2H, d, J 8 Hz), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 472 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 4.35 min.

实施例 34: (4-{[(4'-氯-2-甲基-1,1'-联苯基-3-基)(丙基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸

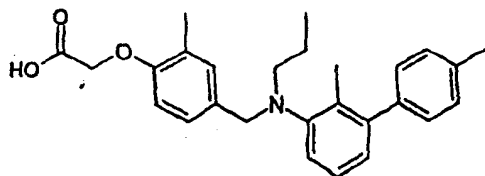


用 4-氯苯基硼酸和(4-{[(3-溴-2-甲基苯基)(丙基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯按照实施例 25 的方法制备。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz; CDCl_3) δ : 0.71 (3H, t, J 7 Hz), 1.34 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.75 (2H, t, J 7 Hz), 3.85 (2H, s), 4.21 (2H, s), 6.5 (1 H, d, J 8.5 Hz), 6.83-7.0 (4H, m), 7.07 (1 H, t, J 8 Hz), 7.16 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.29 (2H, d, J 8.5 Hz), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 4.39 min.

实施例 35: (4-[[[(2,4'-二甲基-1,1'-联苯基-3-基)(丙基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸

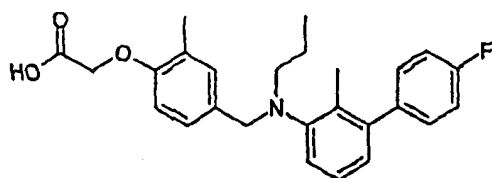


用 4-甲基苯基硼酸和(4-[[[(3-溴-2-甲基苯基)(丙基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯按照实施例 25 的方法制备 (方法 A)。

^1H NMR (400MHz; CDCl_3) δ : 0.7 (3H, t, J 7 Hz), 1.33 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.74 (2H, t, J 7Hz), 3.85 (2H, s), 4.19 (2H, s), 6.51 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.85-6.97 (4H, m), 7.06 (1H, t, J 8 Hz), 7.14 (4H, s), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 4.15 min。

实施例 36: (4-[[[(4'-氟-2-甲基-1,1'-联苯基-3-基)(丙基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸

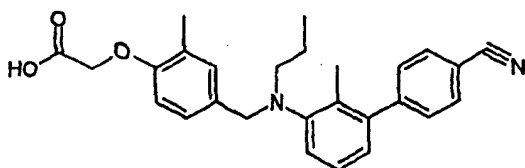


用 4-氟苯基硼酸和(4-[[[(3-溴-2-甲基苯基)(丙基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯按照实施例 25 的方法制备 (方法 A)。

^1H NMR (400MHz; CDCl_3) δ : 0.69 (3H, t, J 7 Hz), 1.31 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.74 (2H, J 7 Hz), 3.83 (2H, s), 4.16 (2H, s), 6.49 (1H, d, J 8 Hz), 6.83-7.09 (7H, m), 7.17 (2H, m) 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 4.08 min。

实施例 37: (4-[[[(4'-氰基-2-甲基-1,1'-联苯基-3-基)(丙基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸

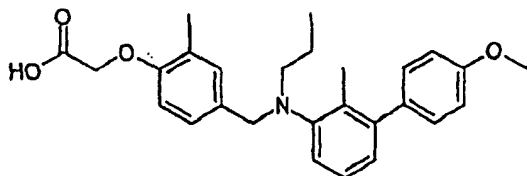


用 4-氰基苯基硼酸和(4-[[[(3-溴-2-甲基苯基)(丙基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯按照实施例 25 的方法制备 (方法 A)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz; CDCl_3) δ : 0.8 (3H, t, J 7 Hz), 1.43 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.86 (2H, t, J 7 Hz), 3.99 (2H, s), 4.57 (2H, s), 6.63 (1 H, d, J 8 Hz), 6.905 (1 H, d, J 7.5 Hz), 7.02-7.22 (4H, m), 7.41 (2H, d, J 8 Hz), 7.68 (2H, d, J 8 Hz), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 4.01 min.

实施例 38: (4-[[[(4'-甲氧基-2-甲基-1,1'-联苯基-3-基)(丙基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸

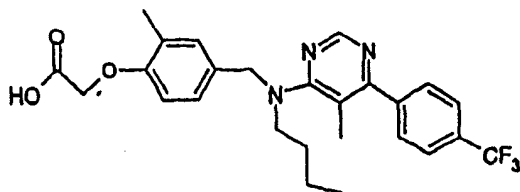


用 4-甲氧基苯基硼酸和(4-[[[(3-溴-2-甲基苯基)(丙基)氨基]甲基}-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯按照实施例 25 的方法制备 (方法 A)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz; CDCl_3) δ : 0.7 (3H, t, J 7 Hz), 1.33 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.74 (2H, t, J 7 Hz), 3.79 (3H, s), 3.85 (2H, s), 4.21 (2H, s), 6.52 (1H, d, J 8 Hz), 6.84-6.98 (6H, m), 7.06 (1H, t, J 8 Hz), 7.18 (2H, J 8.5 Hz), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 3.86 min.

实施例 39: {4-[(丁基{5-甲基-6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基}氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸

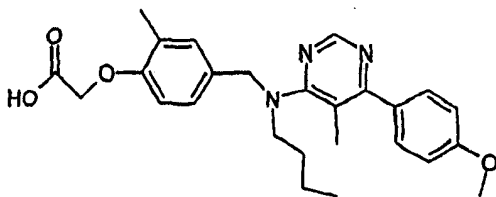


{4-[(丁基{5-甲基-6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基}氨基)甲基]-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯(190 mg, 0.37mmol)的甲醇(4 mL)和四氢呋喃(4 mL)溶液中加入 2M 氢氧化钠 (4 mL)。在室温搅拌所得混合物 2 h。真空除去溶剂, 残余物用水(20 mL)稀释, 用 2M HCl 酸化, 用乙酸乙酯(50 mL)萃取。有机溶液用盐水(20 mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 真空除去溶剂得到白色泡沫状标题化合物(180 mg)。

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.94 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.34 (2H, m), 1.70 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.60 (2H, t, J 7.5 Hz), 4.63 (2H, s), 4.83 (2H, s), 6.68(1 H, d, J 8 Hz), 6.96(1 H, d, J 8 Hz), 7.02 (1 H, s), 7.69(2H, d, J 8Hz), 7.75 (2H, d, J 8 Hz), 8.71(1 H, s), 未观测到 CO₂H。

LC/MS: m/z 488.1[M+H]⁺, R_t 3.6 min.

实施例 40: [4-({丁基[6-(4-甲氧基苯基)-5-甲基嘧啶-4-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸



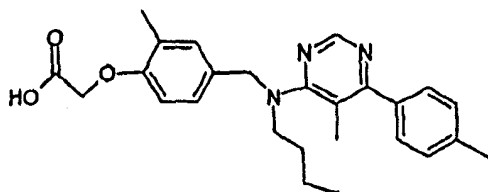
[4-({丁基[6-(4-甲氧基苯基)-5-甲基嘧啶-4-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(62 mg, 0.13mmol)的甲醇(2 mL)和四氢呋喃(2 mL)溶液中加入 2M 氢氧化钠(1 mL)。在室温振荡 1 h 后, 除去溶剂。然后残余物用 0.5M HCl aq. (20 mL)酸化, 然后用 EtOAc (2 x 25 mL)萃

取。有机溶液用盐水洗涤，干燥(MgSO₄)，真空除去溶剂得到淡黄色固体标题化合物(58 mg)。

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.95 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.33 (2H, m), 1.69 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.63 (2H, t J 7 Hz), 3.84 (3H, s), 4.66(2H, s), 4.88 (2H, s), 6.70 (1 H, d, J 8 Hz), 6.90-7.05 (4H, m), 7.58 (2H, d, J 8.5 Hz), 8.69(1 H, s), 未观测到 CO₂H。

LC/MS: m/z 450.2 [M+H]⁺, R_t 2.9 min。

实施例 41: [4-({丁基[5-甲基-6-(4-甲基苯基)嘧啶-4-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸

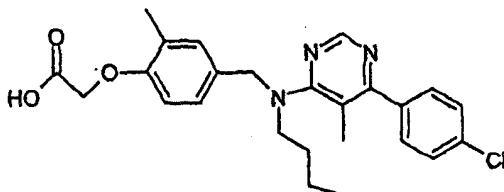


用[4-({丁基[5-甲基-6-(4-甲基苯基)嘧啶-4-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(58 mg, 0.126mmol)按照实施例 40 的方法制备。

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.95 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.34 (2H, m), 1.70 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.64 (2H, m), 4.65 (2H, s), 4.89 (2H, s), 6.71 (1 H, d, J 8 Hz), 6.95 (1H, d, J 8 Hz), 7.00(1H, s), 7.32 (2H, d, J 8 Hz), 7.48 (2H, d, J 8 Hz), 8.70 (1H, s), 未观测到 CO₂H。

LC/: m/z 434.3 [M+H]⁺, R_t 3.1 min。

实施例 42: [4-({丁基[6-(4-氯苯基)-5-甲基嘧啶-4-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸



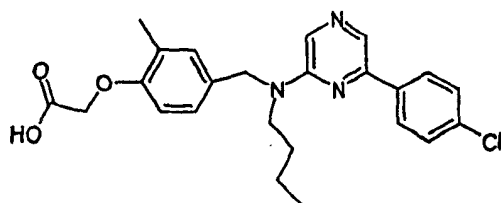
用[4-({丁基[6-(4-氯苯基)-5-甲基嘧啶-4-基]氨基}甲基)-2-甲基苯

氧基]乙酸乙酯(98 mg, 0.203mmol)按照实施例 40 的方法制备。

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, J 7 Hz), 1.34 (2H, m), 1.70 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.62 (2H, t, J 7.5 Hz), 4.64(2H, s), 4.85 (2H, s), 6.69(1 H, d, J 8 Hz), 6.95(1 H, d), 7.01 (1 H, s), 7.45-7.54 (4H, m), 8.69(1 H, s), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 454.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 3.5 min.

实施例 43: [4-({丁基[6-(4-氯苯基)-2-吡嗪-2-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸

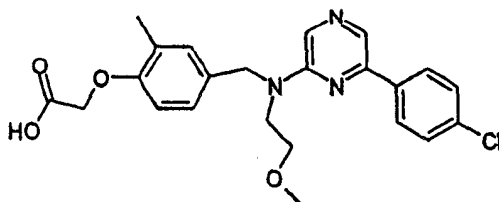


[4-({丁基[6-(4-氯苯基)吡嗪-2-基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(78 mg, 0.17mmol)的甲醇(2 mL)和四氢呋喃(2 mL)溶液中加入 2M NaOH(1 mL)。在室温搅拌 1 h 后, 真空除去溶剂, 残余物用 1M HCl (5 mL)酸化, 然后萃取到乙酸乙酯(2 x 25 mL)中。干燥有机溶液, 真空除去溶剂得到嫩黄色固体标题化合物(70 mg)。

^1H NMR (400 MHz; $\text{MeOH}-d^4$) δ : 0.98 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.43(2H, m), 1.70 (2H, m), 2.23 (3H, s), 3.74 (2H, t, J 6 Hz), 4.66 (2H, s), 4.88 (2H, s), 6.77 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.09 (1H, dd, J 8.5, 1.5 Hz), 7.14 (1 H, s), 7.55 (2H, d, J 8.5 Hz), 8.06-8.11 (3H, m), 8.39 (1 H, s), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 4.3 min.

实施例 44: [4-({[6-(4-氯苯基)吡嗪-2-基][2-(甲氧基)乙基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸

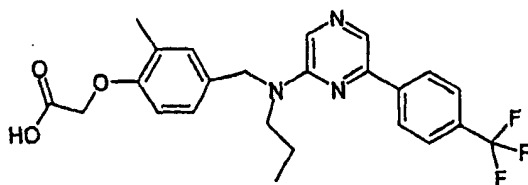


用[4-({[6-(4-氯苯基)吡嗪-2-基][2-(甲氧基)乙基]氨基}甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(81 mg, 0.17mmol)和实施例 43 的合成方法制备得到嫩黄色固体标题化合物(77 mg)。

^1H NMR (400 MHz; MeOH- d^4) δ : 2.19 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.65(2H, t, J 5 Hz), 3.91 (2H, t, J 5 Hz), 4.63 (2H, s), 4.92 (2H, s), 6.73 (1 H, d, J 8.5 Hz), 7.07 (1 H, d, J 8.5 Hz), 7.11 (1 H, s), 7.51 (2H, d, J 8.5 Hz), 8.03 (2H, d, J 8 Hz), 8.14(1 H, s), 8.36(1H, s), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 442.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 3.7 min.

实施例 45: {2-甲基-4-[(丙基{6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-基}氨基)甲基]苯氧基}乙酸



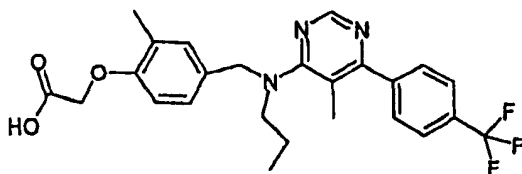
用{2-甲基-4-[(丙基{6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-基}氨基)甲基]苯氧基}乙酸乙酯(56mg, 0.12mmol)和实施例 43 的合成方法制备得到嫩黄色固体标题化合物(50 mg)。

^1H NMR (400 MHz; MeOH- d^4) δ : 1.01 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.76 (2H, m), 2.23 (3H, s), 3.72 (2H, t, J 8 Hz), 4.66 (2H, s), 4.90 (2H, s), 6.78 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.10 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.15 (1H, s), 7.85 (2H, d, J 8 Hz), 8.15 (1H, s), 8.28 (2H, d, J 8 Hz), 8.46 (1H, s), 未观

测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 460.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 4.1 min.

实施例 46: (2-甲基-4-[[5-甲基-6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基](丙基)氨基]甲基}苯氧基)乙酸

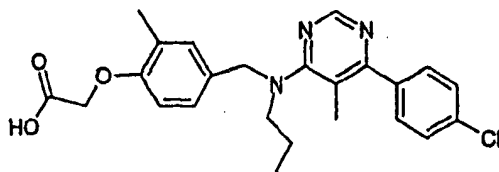


用(2-甲基-4-[[5-甲基-6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基](丙基)氨基]甲基}苯氧基)乙酸乙酯(159 mg, 0.32mmol)以及实施例 40 的方法制备得到白色固体标题化合物(145 mg)。

^1H NMR (400 MHz; DMSO-d_6) δ : 0.87 (3H, t, J 7 Hz), 1.71 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.51 (2H, m), 4.69 (2H, s), 4.87 (2H, s), 6.80 (1 H, d, J 8.5 Hz), 7.08 (1 H, d, J 8.5 Hz), 7.13 (1 H, s), 7.88 (2H, d, J 8 Hz), 7.97 (2H, d, J 8 Hz), 8.77 (1H, s), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 474.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 3.5 min.

实施例 47: (4-[[[6-(4-氯苯基)-5-甲基嘧啶-4-基](丙基)氨基]甲基]-2-甲基苯氧基)乙酸



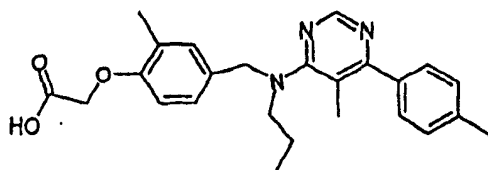
用(4-[[[6-(4-氯苯基)-5-甲基嘧啶-4-基](丙基)氨基]甲基]-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯(116 mg, 0.25mmol)以及实施例 40 的方法制备得到白色固体标题化合物(56 mg)。

^1H NMR (400 MHz; DMSO-d_6) δ : 0.86 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.69 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.52 (2H, t, J 7.5Hz), 4.69 (2H, s),

4.87 (2H, s), 6.79 (1 H, d, J 8.5Hz), 7.08 (1 H, d, J 8.5 Hz), 7.12 (1 H, s), 7.68 (4H, m), 8.75 (1 H, s), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 440.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 3.3 min.

实施例 48: (2-甲基-4-[[[5-甲基-6-(4-甲基苯基)嘧啶-4-基](丙基)氨基]甲基}苯氧基)乙酸

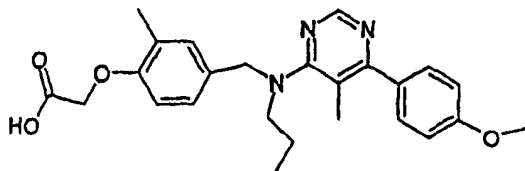


用(2-甲基-4-[[[5-甲基-6-(4-甲基苯基)嘧啶-4-基](丙基)氨基]甲基}苯氧基)乙酸乙酯(50 mg, 0.11mmol)以及实施例 40 的方法制备得到白色固体标题化合物(20 mg)。

^1H NMR (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.87 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.71 (2H, m), 2.17(3H, s), 2.18 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.55 (2H, t, J 7.5 Hz), 4.69 (2H, s), 4.90 (2H, s), 6.80 (1 H, d, J 8.5 Hz), 7.08 (1 H, dd, J 8.5, 1.5 Hz), 7.13 (1H, s), 7.41 (2H, d, J 8 Hz), 7.55 (2H, d, J 8 Hz), 8.76 (1H, s), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 420.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 2.9 min.

实施例 49: (2-甲基-4-[[[5-甲基-6-[4-(甲氧基)苯基]嘧啶-4-基](丙基)氨基]甲基}苯氧基)乙酸



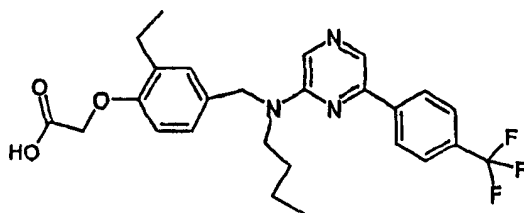
用(2-甲基-4-[[[5-甲基-6-[4-(甲氧基)苯基]嘧啶-4-基](丙基)氨基]甲基}苯氧基)乙酸乙酯(60 mg, 0.13mmol)以及实施例 40 的方法制备得到白色固体标题化合物(42 mg)。

^1H NMR (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.87 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.72 (2H,

m), 2.18 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.55 (2H, t, J 7.5 Hz), 3.86 (3H, s), 4.69 (2H, s), 4.91 (2H, s), 6.80 (1 H, d, J 8 Hz), 7.09 (1 H, dd, J 8, 1.5 Hz), 7.12-7.19 (3H, m), 7.62 (2H, d, J 8.5 Hz), 8.75 (1H, s), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 436.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 2.8 min.

实施例 50: {4-[(丁基{6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-基}氨基)甲基]-2-乙基苯氧基}乙酸

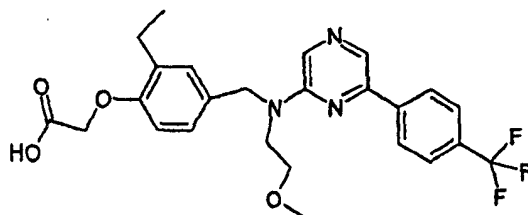


用 {4-[(丁基{6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-基}氨基)甲基]-2-乙基苯氧基}乙酸乙酯 (50 mg, 0.10 mmol) 以及实施例 40 的方法制备得到嫩黄色固体标题化合物 (45 mg)。

^1H NMR (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.91 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.09 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.36 (2H, m), 1.60 (2H, m), 2.56 (2H, q, J 7.5 Hz), 3.62 (2H, t, J 7.5 Hz), 4.65 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.76 (1 H, d, J 8 Hz), 7.03 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 7.13 (1H, s), 7.85 (2H, d, J 8 Hz), 8.13 (1H, s), 8.26 (2H, d, J 8 Hz), 8.46 (1 H, s), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 488.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 4.4 min.

实施例 51: {2-乙基-4-[(2-甲氧基乙基){6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-基}氨基)甲基]苯氧基}乙酸



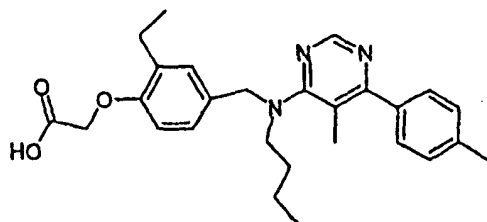
用 {2-乙基-4-[(2-甲氧基乙基){6-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-基}氨基)甲基]苯氧基}乙酸

基)甲基]苯氧基}乙酸乙酯(48 mg, 0.09mmol)以及实施例 40 的方法制备得到嫩黄色固体标题化合物(40 mg)。

^1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6) δ : 1.09(3H, t, J 7.5 Hz), 2.56 (2H, q, J 7.5 Hz), 3.26 (3H, s), 3.60 (2H, t, J 5.5 Hz), 3.84 (2H, t, J 5.5 Hz), 4.65 (2H, s), 4.80 (2H, s), 6.76 (1 H, d, J 8.5 Hz), 7.03(1 H, dd, J 8.5, 2 Hz), 7.13(1 H, d, J 2 Hz), 7.84(2H, d, J 8.5 Hz), 8.16(1 H, s), 8.25(2H, d, J 8.5 Hz), 8.47 (1 H, s), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 490.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 3.9 min.

实施例 52: [4-({丁基[5-甲基-6-(4-甲基苯基)嘧啶-4-基]氨基}甲基)-2-乙基苯氧基]乙酸

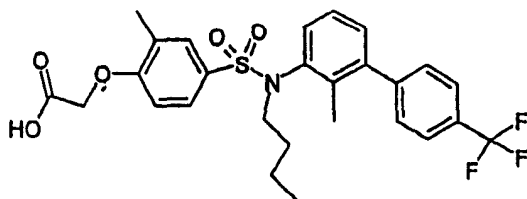


用[4-({丁基[5-甲基-6-(4-甲基苯基)嘧啶-4-基]氨基}甲基)-2-乙基苯氧基]乙酸乙酯(46 mg, 0.10mmol)以及实施例 40 的方法制备得到无色油状标题化合物(39 mg)。

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.19 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.34 (2H, m), 1.70 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.69 (2H, q, J 7.5 Hz), 3.65 (2H, t, J 7.5 Hz), 4.66 (2H, s), 4.89 (2H, s), 6.71(1H, d, J 8 Hz), 6.95(1H, d, J 8 Hz), 7.03(1H, s), 7.32 (2H, d, J 8 Hz), 7.46 (2H, d, J 8 Hz), 8.73(1 H, s), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 448.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 3.2 min

实施例 53: [4-({丁基[2-甲基-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}磺酰基)-2-甲基苯氧基]乙酸

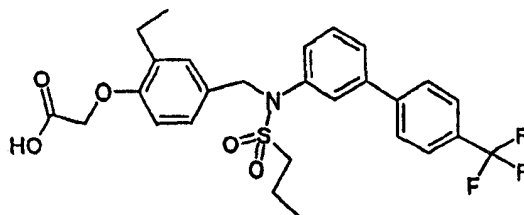


用[4-({丁基[2-甲基-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基}磺酰基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(15 mg, 0.03mmol)以及实施例 40 的方法制备得到无色油状标题化合物(13 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, J 7 Hz), 1.22-1.55 (4H, m), 2.26 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.20 (1 H, m), 3.74(1 H, m), 4.80 (2H, s), 6.68 (1 H, dd, J 7.5, 1.5 Hz), 6.79 (1 H, m), 7.10-7.21 (2H, m), 7.46 (2H, d, J 8 Hz), 7.54 (2H, m), 7.69 (2H, d, J 8 Hz), 未观测到 CO_2H 。

LC/MS: m/z 536.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 4.3 min

实施例 54: [2-甲基-4-(((丙基磺酰基)[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基)甲基)苯氧基]乙酸



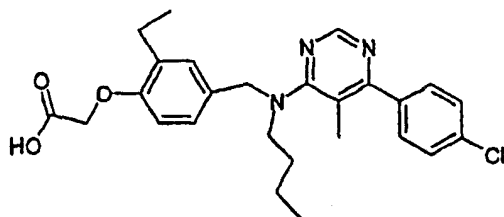
用[2-乙基-4-(((丙基磺酰基)[4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基]氨基)甲基)苯氧基]乙酸乙酯(65 mg, 0.12mmol)以及实施例 40 的方法制备得到黄色固体标题化合物(56 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ : 1.06 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.12 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.93 (2H, m), 2.63 (2H, q, J 7.5 Hz), 3.05 (2H, m), 4.65 (2H, s), 4.84 (2H, s), 6.63 (1 H, d, J 8.5 Hz), 7.05 (1 H, d, J 8.5 Hz), 7.07 (1 H, s), 7.29 (1 H, m), 7.40-7.50 (3H, m), 7.56 (2H,

d, J 8 Hz), 7.68 (2H, d, J 8 Hz), 未观测到 CO₂H.

LC/MS: m/z 534.2[M-H]⁻, Rt 3.9 min

实施例 55: [4-((丁基[6-(4-氯苯基)-5-甲基嘧啶-4-基]氨基}甲基)-2-乙基苯氧基]乙酸

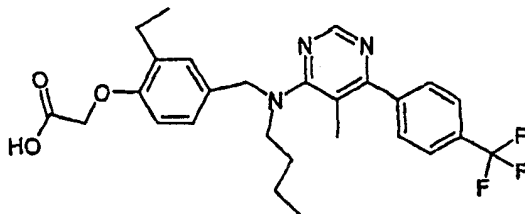


用[4-((丁基[6-(4-氯苯基)-5-甲基嘧啶-4-基]氨基}甲基)-2-乙基苯氧基]乙酸乙酯(64 mg, 0.13mmol)以及实施例 40 的方法制备得到无色油状标题化合物(61 mg).

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.96 (3H, t, J 5.5 Hz), 1.19 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.36 (2H, m), 1.72(2H, m), 2.17 (3H, s), 2.69 (2H, q, J 7.5 Hz), 3.67 (2H, t, J 8 Hz), 4.67 (2H, s), 4.90 (2H, s), 6.71 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.93 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.02 (1H, s), 7.45-7.55(4H, m), 8.69(1H, s), 未观测到 CO₂H.

LC/MS: m/z 468.3 [M+H]⁺, R_t 3.7 min

实施例 56: {4-[(丁基{5-甲基-6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基}氨基}甲基)-2-乙基苯氧基]乙酸



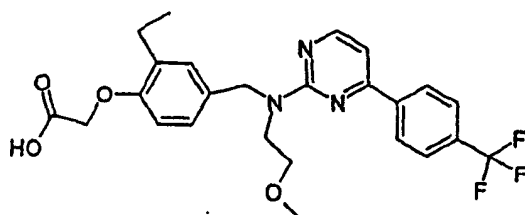
用{4-[(丁基{5-甲基-6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基}氨基}甲基)-2-乙基苯氧基]乙酸乙酯(82 mg, 0.15mmol)以及实施例 40 的方法制备得到无色油状标题化合物(78 mg).

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.96 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.20 (3H,

t, J 7.5 Hz), 1.36 (2H, m), 1.73 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.69 (2H, 四重峰, J 7.5 Hz), 3.67 (2H, t, J 7 Hz), 4.66 (2H, s), 4.90 (2H, s), 6.70 (1H, d, J 8 Hz), 6.94 (1H, d, J 8 Hz), 7.04 (1H, s), 7.70 (2H, d, J 8 Hz), 7.77 (2H, d, J 8 Hz), 8.72 (1H, s), 未观测到 CO₂H。

LC/MS: m/z 502.3 [M+H]⁺, R_t 3.9 min

实施例 57: {2-乙基-4-[(2-(甲氧基)乙基){4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-基}氨基)甲基]苯氧基}乙酸

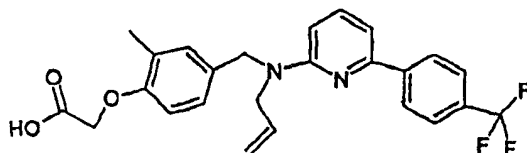


用 {2-乙基-4-[(2-(甲氧基)乙基){4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-基}氨基)甲基]苯氧基}乙酸乙酯(52 mg, 0.10mmol)以及实施例 40 的方法制备得到无色树胶状标题化合物 (47 mg)。

¹H NMR (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 1.09 (3H, br s), 2.58 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.55 (2H, br s), 3.79 (2H, br s), 4.65 (2H, s), 4.88 (2H, s), 6.75 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.95-7.2 (2H, m), 7.30 (1H, d, J 5 Hz), 7.88 (2H, J 6.5 Hz), 8.31 (2H, d, J 6.5 Hz), 8.51 (1H, d, J 5 Hz), 未观测到 CO₂H。

LC/MS: m/z 490.3 [M+H]⁺, R_t 4.1 min

实施例 58: {2-甲基-4-[(2-丙烯-1-基{6-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基}氨基)甲基]苯氧基}乙酸



在氮气氛下, 将 N-2-丙烯-1-基-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2-吡啶胺 (0.062g, 0.223mmol) 的无水 DMF (3 mL) 溶液冷却至 0℃, 用 NaH (0.012

g, 0.29mmol)处理。此混合物中加入[4-(溴甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(0.07 g, 0.245mmol), 让反应混合物升至室温, 搅拌过夜。将反应物用甲醇猝灭, 真空浓缩。残余物在盐水/氯仿间分配, 分离有机萃取液, 浓缩。然后将残余物再用氢氧化钠和[4-(溴甲基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯处理, 搅拌 70 h。按照前面方法逐步处理, SPE 纯化(二氧化硅, 10 g), 用 9:1 环己烷:乙酸乙酯洗脱获得无色油状 75%纯净产物(0.098 g)。此产物用 2M NaOH (5 mL)的 THF (5 mL)溶液处理。在室温搅拌 3 h 后, 将反应混合物用 2M HCl 酸化, 萃取到乙酸乙酯中。有机溶液用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 蒸发。通过自动制备型 HPLC 提纯得到白色固体标题化合物(14mg)。

¹H NMR (400 MHz; MeOH-d⁴) δ: 2.25 (3H, s), 4.30 (2H, d, J 5.5 Hz), 4.68 (2H, s), 4.82 (2H, s), 5.22(1 H, s), 5.26 (1H, d, J 4.5 Hz), 5.90-5.99 (1H, m), 6.78 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.10 (1H, m), 7.14(1 H, br s), 7.20 (1H, d, J 7 Hz), 7.69 (1H, t, J 8.5 Hz), 7.75 (2H, d, J 8.5 Hz), 8.09 (2H, d, J 8.5 Hz), 未观测到 CO₂H。

LC/MS: m/z 457.2 [M+H]⁺, R_t 4.3 min。

制备以下中间体和配体, 用于下面的结合及转染分析:

(i) 2-{2-甲基-4-[(4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)硫基]苯氧基}乙酸。

此化合物在以下转染分析中用作 PPAR δ 对照, 按照 WO 200100603-A1 介绍的方法制备

(ii) 2-甲基-2-[4-[(4-甲基-2-[4-三氟甲基苯基]-噻唑-5-基羰基)氨基]甲基}-苯氧基]丙酸。

此化合物在以下转染分析中用作 PPAR α 对照, 按照 WO200140207-A1 介绍的方法制备。

(iii)5-[4-[2-(甲基-吡啶-2-基-氨基)-乙氧基]-苄基]-噻唑烷-2,4-二

酮

此化合物在以下转染分析中用作 PPAR γ 对照,按照 J. Med. Chem. 1994, 37 (23), 3977 介绍的方法制备。

结合分析:

使用闪烁亲近检测法(SPA)测试化合物对 hPPAR γ 、hPPAR α 或 hPPAR δ 的结合能力。PPAR 配体结合域(LBD)在大肠杆菌(E. coil)中以 polyHis 标记的融合蛋白表达并纯化。然后将 LBD 用生物素标记并固定在链霉抗生物素改性的闪烁亲近珠粒上。然后将珠粒用恒定量的适合放射性配体[对于 PPAR γ 用 3H-BRL 49653, 对于 PPAR α 和 PPAR δ 用标记的 GW 2433 (关于该配体的结构和合成参见 Brown, P. J 等, Chem. Biol., 4, 909-918 (1997)))]和不同浓度的受试化合物培养,在平衡后,结合至珠粒的放射性通过闪烁计数器测定。对于各受试化合物,作出配体浓度对结合放射性配体的 CPM 的图,假定简单竞争结合,由数据的非线性最小二乘方拟合估计表观 K_i 值。这种检测详见报道(参见 Blanchard, S. G.等, Development of a Scintillation Proximity Assay for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma Ligand Binding Domain, Anal. Biochem., 257, 112-119 (1998))。

转染分析:

用 CV-1 细胞瞬时转染分析检测化合物激活 PPAR 各亚型的能力(反式激活试验),从而筛选化合物的功效。使用预先建立的嵌合受体体系比较各受体亚型对相同靶基因的相对转录活性以及防止内源受体激活使结果解释复杂化。参见例如 Lehmann, J. M.; Moore, L. B.; Smith-Oliver, T. A.; Wilkison, W. O.; ; Willson, T.M.; Kliewer, S. A., 抗糖尿病的噻唑烷二酮是过氧化物酶体增殖素活化受体 γ (PPAR γ)的高亲合性配体, J. Biol. Chem., 270, 12953-6 (1995)。小鼠和人体

PPAR α 、PPAR γ 和 PPAR δ 的配体结合域各自融合到酵母转录因子 GAL4 DNA 结合域。CV-1 细胞用各 PPAR 嵌合体的表达载体以及报告构建物瞬时转染，所述报告构建物含五个拷贝 GAL4 DNA 结合位点，所述结合位点驱动表达分泌性胎盘碱性磷酸酯酶(SPAP)和 β -半乳糖苷酶。16 小时后，培养基换成补充 10%脱脂胎牛血清和适当浓度受试化合物的 DME 培养基。再经 24 小时后，制备细胞提取物并测定碱性磷酸酯酶和 β -半乳糖苷酶活性。用 β -半乳糖苷酶活性作为内标校正碱性磷酸酯酶活性以获得转染效率(参见例如 Kliewer, S.A.等, Cell 83, 813-819 (1995))。罗格列酮(BRL 49653)在 hPPAR γ 检测中用作阳性对照。hPPAR α 检测的阳性对照为 2-甲基-2-[4-{{(4-甲基-2-[4-三氟甲基苯基]-噻唑-5-基-羧基)氨基}甲基}苯氧基]丙酸。PPAR δ 检测的阳性对照为 2-{2-甲基-4-[(4-甲基-2-[三氟甲基]苯基)-1,3-噻唑-5-基)甲基]硫基}苯氧基}乙酸。

在 10^{-7} M 或以下浓度时，以上所有酸实施例相对于阳性对照均具有至少 50%的 hPPAR δ 活化作用。